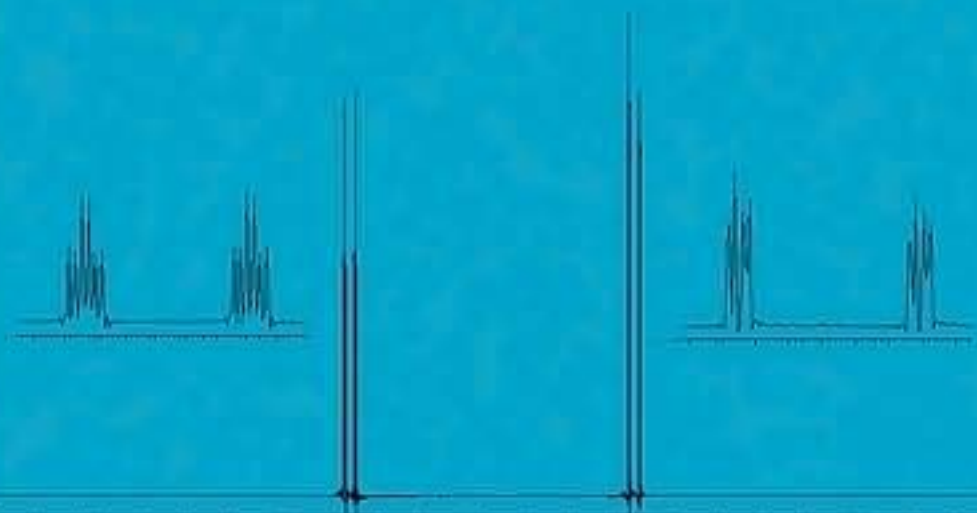


# GUIDE TO FLUORINE NMR FOR ORGANIC CHEMISTS

WILLIAM R. DOLBIER, JR.



# GUIDE TO FLUORINE NMR FOR ORGANIC CHEMISTS

---

# GUIDE TO FLUORINE NMR FOR ORGANIC CHEMISTS

---

WILLIAM R. DOLBIER, JR.



WILEY

A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION

Copyright © 2009 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.

Published simultaneously in Canada.

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, scanning, or otherwise, except as permitted under Section 107 or 108 of the 1976 United States Copyright Act, without either the prior written permission of the Publisher, or authorization through payment of the appropriate per-copy fee to the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, (978) 750-8400, fax (978) 750-4470, or on the web at [www.copyright.com](http://www.copyright.com). Requests to the Publisher for permission should be addressed to the Permissions Department, John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, (201) 748-6011, fax (201) 748-6088, or online at <http://www.wiley.com/go/permission>.

**Limit of Liability/Disclaimer of Warranty:** While the publisher and author have used their best efforts in preparing this book, they make no representations of warranties with respect to the accuracy or completeness of the contents of this book and specifically disclaim any implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose. No warranty may be created or extended by sales representatives or written sales materials. The advice and strategies contained herein may not be suitable for your situation. You should consult with a professional where appropriate. Neither the publisher nor author shall be liable for any loss of profit or any other commercial damages, including but not limited to special, incidental, consequential, or other damages.

For general information on our other products and services or for technical support, please contact our Customer Care Department within the United States at (800) 762-2974, outside the United States at (317) 572-3993 or fax (317) 572-4002.

Wiley also publishes its books in a variety of electronic formats. Some content that appears in print may not be available in electronic formats. For more information about Wiley products, visit our web site at [www.wiley.com](http://www.wiley.com).

***Library of Congress Cataloging-in-Publication Data***

Dolbier, William R.

Guide to fluorine NMR for organic chemists / William R. Dolbier.

p. cm.

Includes index.

ISBN 978-0-470-19341-9 (cloth)

1. Fluorine compounds—Spectra. 2. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. I. Title.

QD412.F1D65 2009

547'.02—dc22

2008053434

Printed in the United States of America.

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

# CONTENTS

---

|   |             |
|---|-------------|
| <b>PREFACE</b>  | <b>xiii</b> |
| <b>1 GENERAL INTRODUCTION</b>   | <b>1</b>    |
| 1.1. Why Fluorinated Compounds are Interesting / 1                                  |             |
| 1.1.1. Steric Size / 1  |             |
| 1.1.2. Polar Effects / 1  |             |
| 1.1.3. Effect of Fluorine Substituents on the Acidity and Basicity of Compounds / 2 |             |
| 1.1.4. Effect of Fluorinated Substituents on the Lipophilicity of Molecules / 3     |             |
| 1.1.5. Other Effects / 4  |             |
| 1.1.6. Analytical Applications in Biomedical Chemistry / 4                          |             |
| 1.2. Introduction to Fluorine NMR / 4   |             |
| 1.2.1. Chemical Shifts / 5  |             |
| 1.2.2. Coupling Constants / 6   |             |
| References / 6  |             |
| <b>2 AN OVERVIEW OF FLUORINE NMR</b>  | <b>9</b>    |
| 2.1. Introduction / 9   |             |
| 2.2. Fluorine Chemical Shifts / 10  |             |

|        |   |
|--------|---|
| 2.2.1. | Steric Deshielding of Fluorine / 12                         |
| 2.2.2. | Solvent Effects on Fluorine Chemical Shifts / 13            |
| 2.2.3. | Overall Summary of Fluorine Chemical Shift Ranges / 14      |
| 2.3.   | Spin-Spin Coupling Constants to Fluorine / 15               |
| 2.3.1. | Through-Space Coupling / 18                                 |
| 2.3.2. | Fluorine-Fluorine Coupling / 20                             |
| 2.3.3. | Coupling between Fluorine and Hydrogen / 20                 |
| 2.3.4. | Coupling between Fluorine and Carbon / 21                   |
| 2.3.5. | Second-Order Spectra / 22                                   |
| 2.4.   | $^1\text{H}$ Spectra of Fluoroorganic Compounds / 27        |
| 2.5.   | $^{13}\text{C}$ NMR Spectra of Fluoroorganic Compounds / 28 |
| 2.6.   | Isotope Effects on Chemical Shifts / 29                     |
| 2.7.   | Advanced Topics / 31  |
| 2.7.1. | Multidimensional $^{19}\text{F}$ NMR / 32                   |
|        | References / 34   |

### 3 THE SINGLE FLUORINE SUBSTITUENT 35

|        |   |
|--------|---|
| 3.1.   | Introduction / 35   |
| 3.1.1. | Chemical Shifts—General Considerations / 36                                       |
| 3.1.2. | Spin–Spin Coupling Constants—General Considerations / 36                          |
| 3.2.   | Saturated Hydrocarbons / 37   |
| 3.2.1. | Primary Alkyl Fluorides / 37  |
| 3.2.2. | Secondary Alkyl Fluorides / 40  |
| 3.2.3. | Tertiary Alkyl Fluorides / 43   |
| 3.2.4. | Cyclic Alkyl Fluorides / 45   |
| 3.3.   | Influence of Substituents/Functional Groups / 47                                  |
| 3.3.1. | Halogen Substitution / 47   |
| 3.3.2. | Alcohol, Ether, Ester, Sulfide, and Sulfone Groups / 52                           |
| 3.3.3. | Amino and Ammonium Groups / 55  |
| 3.3.4. | Phosphorous Compounds / 56  |
| 3.3.5. | Silanes / 57  |
| 3.4.   | Carbonyl Functional Groups / 58   |
| 3.4.1. | $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR Data for Aldehydes, Ketones, and Esters / 59 |

- 3.5. Nitriles / 60
  - 3.5.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data for Nitriles / 61
- 3.6. Alkenes with a Single Fluorine Substituent / 61
  - 3.6.1. Hydrocarbon Alkenes / 62
  - 3.6.2. Conjugated Alkenyl Systems / 64
  - 3.6.3. Allylic Alcohols, Ethers, and Halides / 67
  - 3.6.4. Halofluoroalkenes and Fluorovinyl Ethers / 67
  - 3.6.5. Multifluoroalkenes / 69
  - 3.6.6.  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds / 70
- 3.7. Acetylenic Fluorine / 75
- 3.8. Allylic, Propargylic, and Benzylic Fluorides / 75
  - 3.8.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data / 75
- 3.9. Fluoroaromatics / 75
  - 3.9.1. Monofluoroaromatics / 75
  - 3.9.2. Fluoropolycyclic Aromatics: Fluoronaphthalenes / 81
  - 3.9.3. Polyfluoroaromatics / 82
- 3.10. Fluoroheterocycles / 83
  - 3.10.1. Fluoropyridines and Quinolines / 88
  - 3.10.2. Fluoropyrroles / 89
  - 3.10.3. Fluorofurans and Benzofurans / 89
  - 3.10.4. Fluorothiophene and Benzothiophene / 90
  - 3.10.5. Fluoroimidazoles and Pyrazoles / 92
- 3.11. Other Common Groups with a Single Fluorine Substituent / 92
  - 3.11.1. Acyl Fluorides / 92
  - 3.11.2. Fluoroformates / 94
  - 3.11.3. Sulfinyl and Sulfonyl Fluorides / 94
- References / 94

## **4 THE $\text{CF}_2$ GROUP**

**97**

- 4.1. Introduction / 97
  - 4.1.1. Chemical Shifts—General Considerations / 98
  - 4.1.2. Spin-Spin Coupling Constants—General Considerations / 99
- 4.2. Saturated Hydrocarbons Containing a  $\text{CF}_2$  Group / 99
  - 4.2.1. Alkanes Bearing a Primary  $\text{CF}_2\text{H}$  Group / 100
  - 4.2.2. Secondary  $\text{CF}_2$  Groups / 101

- 4.2.3. Comments on Coupling Constants / 103
- 4.2.4. Pertinent  $^1\text{H}$  Chemical Shift Data / 105
- 4.2.5. Pertinent  $^{13}\text{C}$  NMR Data / 107
- 4.3. Influence of Substituents/Functional Groups / 108
  - 4.3.1. Halogen Substitution / 109
  - 4.3.2. Alcohol, Ether, Thioether, and Related Substituents / 111
  - 4.3.3. Compounds with Two Different Heteroatom Groups Attached to  $\text{CF}_2$  Including Chlorodifluoromethyl Ethers / 115
  - 4.3.4. Amines, Phosphines, and Phosphonates / 116
  - 4.3.5. Silanes / 118
  - 4.3.6. Organometallics / 118
- 4.4. Carbonyl Functional Groups / 119
  - 4.4.1. Aldehydes and Ketones / 119
  - 4.4.2. Carboxylic Acids and Derivatives / 120
- 4.5. Nitriles / 122
  - 4.5.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectra of Nitriles / 122
- 4.6. Bifunctional  $\text{CF}_2$  Compounds / 123
- 4.7. Alkenes and Alkynes / 124
  - 4.7.1. Simple Alkenes with Terminal Vinylic  $\text{CF}_2$  Groups / 124
  - 4.7.2. Conjugated Alkenes with Terminal Vinylic  $\text{CF}_2$  Group / 126
  - 4.7.3. Effect of Vicinal Halogen or Ether Function / 127
  - 4.7.4. Polyfluoroethylenes / 127
  - 4.7.5. The Trifluorovinyl Group / 127
  - 4.7.6.  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Systems with a Terminal Vinylic  $\text{CF}_2$  Group / 128
  - 4.7.7. Allylic and Propargylic  $\text{CF}_2$  Groups / 129
- 4.8. Benzenoid Aromatics Bearing a  $\text{CF}_2$  Group / 130
  - 4.8.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data / 131
- 4.9. Heteroaromatic  $\text{CF}_2$  Groups / 132
  - 4.9.1. Pyridines / 132
  - 4.9.2. Furans, Thiophenes, and Pyrroles / 132
  - 4.9.3. Imidazoles and Other Heterocyclic  $\text{CF}_2\text{H}$  Compounds / 133



4.9.4.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data for Heterocyclic-Bound  $\text{CF}_2$  Groups / 133

References / 135

## 5 THE TRIFLUOROMETHYL GROUP 137

- 5.1. Introduction / 137
  - 5.1.1. NMR Spectra of Compounds Containing the  $\text{CF}_3$  Group—General Considerations / 137
- 5.2. Saturated Hydrocarbons Bearing a  $\text{CF}_3$  Group / 139
  - 5.2.1. Alkanes Bearing a  $\text{CF}_3$  Group / 139
  - 5.2.2. Cycloalkanes Bearing a  $\text{CF}_3$  Group / 140
  - 5.2.3.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data, General Information / 140
- 5.3. Influence of Substituents and Functional Groups / 142
  - 5.3.1. Impact of Halogens / 143
  - 5.3.2. Ethers, Alcohols, Esters, Sulfides, and Selenides / 144
  - 5.3.3. Amines and Phosphines / 148
  - 5.3.4. Organometallics / 151
- 5.4. Carbonyl Compounds / 152
  - 5.4.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data / 155
- 5.5. Nitriles / 157
  - 5.5.1.  $^{13}\text{C}$  NMR Data for Nitriles / 157
- 5.6. Bifunctional Compounds / 158
- 5.7. Sulfonic Acid Derivatives / 158
- 5.8. Allylic and Propargylic Trifluoromethyl Groups / 159
  - 5.8.1. Allylic Trifluoromethyl Groups / 159
  - 5.8.2.  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds / 163
  - 5.8.3. More Heavily Fluorinated Allylics / 165
  - 5.8.4. Propargylic Trifluoromethyl Groups / 165
- 5.9. Aryl-Bound Trifluoromethyl Groups / 166
  - 5.9.1.  $^{13}\text{C}$  NMR Data / 167
- 5.10. Heteroaryl-Bound Trifluoromethyl Groups / 168
  - 5.10.1. Pyridines and Quinolines / 168
  - 5.10.2. Pyrroles and Indoles / 169
  - 5.10.3. Thiophenes and Benzthiophenes / 170
  - 5.10.4. Furans / 170
  - 5.10.5. Imidazoles and Benzimidazoles / 172

- 5.10.6. Oxazoles, Thiazoles, Benzoxazoles, and Benzthiazoles / 173
- 5.10.7. Pyrazoles and Pyridazines / 174
- References / 175

## **6 MORE HIGHLY FLUORINATED GROUPS 177**

- 6.1. Introduction / 177
- 6.2. The 1,1,2- and 1,2,2-Trifluoroethyl Groups / 178
- 6.3. The 1,1,2,2-Tetrafluoroethyl and 2,2,3,3-Tetrafluoropropyl Groups / 180
- 6.4. The 1,2,2,2-Tetrafluoroethyl Group / 183
- 6.5. The Pentafluoroethyl Group / 185
  - 6.5.1. Pentafluoroethyl Carbinols / 188
  - 6.5.2. Pentafluoroethyl Ethers and Sulfides / 188
  - 6.5.3. Pentafluoroethyl Organometallics / 189
- 6.6. The 2,2,3,3,3-Pentafluoropropyl Group / 189
- 6.7. The 1,1,2,3,3,3-Hexafluoropropyl Group / 192
- 6.8. The Hexafluoro-*iso*-Propyl Group / 192
- 6.9. The Heptafluoro-*n*-Propyl Group / 194
- 6.10. The Heptafluoro-*iso*-Propyl Group / 195
- 6.11. The Nonafluoro-*n*-Butyl Group / 195
- 6.12. Fluorous Groups / 195
- 6.13. 1-Hydro-Perfluoroalkanes / 197
- 6.14. Perfluoroalkanes / 197
- 6.15. Perfluoro-*n*-Alkyl Halides / 201
- 6.16. Perfluoroalkyl Amines, Ethers, and Carboxylic Acid Derivatives / 201
- 6.17. Polyfluoroalkenes / 201
  - 6.17.1. Trifluorovinyl Groups / 201
  - 6.17.2. Perfluoroalkenes / 205
- 6.18. Polyfluorinated Aromatics / 206
  - 6.18.1. 2,3,5,6-Tetrafluorobenzene Compounds / 206
  - 6.18.2. The Pentafluorophenyl Group / 206
- 6.19. Polyfluoroheterocyclics / 207
  - 6.19.1. Polyfluoropyridines / 207
  - 6.19.2. Polyfluorofurans / 207

6.19.3. Polyfluorothiophenes / 207

6.19.4. Polyfluoropyrimidines / 207

References / 210

## **7 COMPOUNDS AND SUBSTITUENTS WITH FLUORIDE DIRECTLY BOUND TO A HETEROATOM 211**

7.1. Introduction / 211

7.2. Boron Fluorides / 212

7.3. Fluorosilanes / 213

7.4. Nitrogen Fluorides / 213

7.4.1. Electrophilic Fluorinating Agents / 214

7.5. Phosphorous Fluorides / 214

7.5.1. Phosphorous (III) Fluorides / 214

7.5.2. Phosphorous (V) Fluorides / 215

7.5.3. Phosphorous (V) Oxyfluorides / 217

7.6. Oxygen Fluorides (Hypofluorites) / 217

7.7. Sulfur Fluorides / 218

7.7.1. Inorganic Sulfur Fluorides and Oxyfluorides / 218

7.7.2. Aryl and Alkyl SF<sub>3</sub> Compounds / 219

7.7.3. Dialkylaminosulfur Trifluorides / 219

7.7.4. Hypervalent Sulfur Fluorides / 221

7.7.5. Related Hypervalent Selenium and Tellurium  
Fluorides / 221

7.7.6. Organic Sulfinyl and Sulfonyl Fluorides / 222

7.8. The Pentafluorosulfanyl (SF<sub>5</sub>) Group / 222

7.8.1. Saturated Aliphatic Systems / 225

7.8.2. Vinylic SF<sub>5</sub> Substituents / 228

7.8.3. Acetylenic SF<sub>5</sub> Substituents / 229

7.8.4. Aromatic SF<sub>5</sub> Substituents / 229

7.9. Bromine Trifluoride and Iodine Pentafluoride / 230

7.10. Aryl Halogen Difluorides and Tetrafluorides / 231

7.11. Xenon Difluoride / 231

References / 232

**GENERAL INDEX 233**

**COMPOUND INDEX 236**

## PREFACE

---

Fluorine's unique polar and steric properties as a substituent, and the influence that fluorinated substituents can have upon the physical and chemical properties of molecules, have induced increasing numbers of synthetic organic chemists to incorporate fluorine into target compounds of synthetic interest. In preparing compounds that contain fluorine, one first faces the daunting task of learning the intricacies of fluorine's often unique synthetic methodologies.

Then, once the desired fluorine-containing compounds have been synthesized, the real fun begins as the world of fluorine NMR is entered. However, one's first encounter with fluorine NMR can also present a problem because although most synthetic organic chemists are thoroughly familiar with the use of proton and carbon NMR for compound characterization, few have much experience with the use of fluorine NMR for that purpose. Moreover, there is presently no single place where a person can turn to obtain a concise but thorough introduction to fluorine NMR itself and, just as importantly, to learn how the presence of fluorine substituents can enhance the efficacy of both proton and carbon NMR as tools for structure characterization.

Simply speaking, the purpose of this little book is to provide you, the working organic chemist, with virtually everything you need to know about fluorine NMR, including an understanding of the impact of fluorine substituents upon proton and carbon NMR.

This book is primarily intended for use by academic and industrial organic chemists, most of whom will have interests in fluorinated

compounds of potential pharmaceutical and agrochemical interest. Such compounds are for the most part what I will call “lightly” fluorinated, that is, containing one or at most a few fluorine-containing substituents, with the emphasis being on isolated fluorine substituents,  $\text{CF}_2$  groups, and trifluoromethyl substituents. However, virtually all fluorine-containing substituents that might be of interest, including  $\text{C}_2\text{F}_5$  and  $\text{SF}_5$ , will be discussed. More heavily fluorinated compounds will not be totally ignored, but the emphasis will be upon the lightly fluorinated species.

Hopefully, this book will work both to provide an introduction to the novice and as a resource for those chemists who are more experienced in working with fluoro-organic compounds. As you will soon notice, the book has not been written by an NMR “specialist,” but rather has been written for working organic chemists *by* a working organic chemist.

This book would not have been possible without the encouragement of my wife, Jing, the critical technical assistance of Dr. Ion Ghiviriga in obtaining and interpreting NMR spectra, and the able assistance of my current and past research group members who synthesized key model compounds and who, along with Dr. Ghiviriga, obtained all spectra that appear in this book. They include Dr. Ying Chang, Dr. Wei Xu, Lianhao Zhang, and Henry Martinez.

William R. Dolbier, Jr.

# CHAPTER 1

---

## GENERAL INTRODUCTION

---

### 1.1. WHY FLUORINATED COMPOUNDS ARE INTERESTING

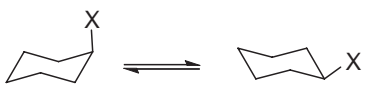
The reason that organic chemists are interested in compounds that contain fluorine is simple. Because of fluorine's steric and polar characteristics, even a *single* fluorine substituent, placed at a propitious position within a molecule, can have a remarkable effect upon the physical and chemical properties of that molecule. Discussions of the impact of fluorine on physical and chemical properties of compounds have appeared in numerous reviews and textbooks.<sup>1-8</sup> There are also a number of recent reviews on the subject of fluorine in medicinal chemistry.<sup>9-13</sup>

#### 1.1.1. Steric Size

In terms of its steric impact, fluorine is the smallest substituent that can replace a hydrogen in a molecule, other than an isotope of hydrogen. Table 1.1 provides insight as to the comparative steric impact of various fluorinated substituents on the equilibrium between axial and equatorial substitution in cyclohexane.<sup>14</sup>

#### 1.1.2. Polar Effects

Fluorine is, of course, the most electronegative atom on the periodic table.  $\sigma_p$  and  $F$  values (the “pure” field inductive effect) provide

**TABLE 1.1. *A* Values of Some Common Substituents**


| $-\Delta G^\circ \text{ (kcal/mol}^{-1}\text{)} = A \text{ value}$ |         |                               |         |
|--|---------|-------------------------------|---------|
| X  | A value | X                             | A value |
| H  | [0]     | F                             | 0.2     |
| OH   | 0.5     | OCF <sub>3</sub>              | 0.8     |
| OCH <sub>3</sub>   | 0.6     | SCF <sub>3</sub>              | 1.2     |
| CH <sub>3</sub>  | 1.7     | CH <sub>2</sub> F             | 1.6     |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                      | 1.8     | CHF <sub>2</sub>              | 1.9     |
| i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                    | 2.2     | CF <sub>3</sub>               | 2.4     |
| Ph   | 2.8     | C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> | 2.7     |

**TABLE 1.2. Substituent Effects:  $\sigma_p$  and *F* Values**

| Substituent     | $\sigma_p$ | <i>F</i> | Substituent                     | $\sigma_p$ | <i>F</i> |
|-----------------|------------|----------|---------------------------------|------------|----------|
| H               | [0]        | [0]      | CH <sub>2</sub> F               | 0.11       | 0.15     |
| F               | 0.06       | 0.45     | CHF <sub>2</sub>                | 0.32       | 0.29     |
| Cl              | 0.23       | 0.42     | CF <sub>3</sub>                 | 0.54       | 0.38     |
| OH              | −0.37      | 0.33     | C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>   | 0.52       | 0.44     |
| NH <sub>2</sub> | −0.66      | 0.08     | OCF <sub>3</sub>                | 0.35       | 0.39     |
| NO <sub>2</sub> | 0.78       | 0.65     | SCF <sub>3</sub>                | 0.50       | 0.36     |
| CH <sub>3</sub> | −0.17      | 0.01     | SF <sub>5</sub>                 | 0.68       | 0.56     |
|                 |            |          | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | 0.09       | 0.15     |

indications of the electron-withdrawing influence of substituents, and it can be seen that fluorine itself has the largest *F* value of an atomic substituent. The values for  $\sigma_p$  and *F* for various other fluorinated (and nonfluorinated) substituents provide insight into the relative electron-withdrawing power of fluorinated substituents (Table 1.2).<sup>15</sup>

### 1.1.3. Effect of Fluorine Substituents on the Acidity and Basicity of Compounds

The strong electronegativity of the fluorinated substituents is reflected in the effect that this group has upon the acidity of alcohols and carboxylic acids, as well as the effect it has on the basicity of amines (Tables 1.3–1.5).

**TABLE 1.3. Carboxylic Acid Acidity<sup>1,2</sup>**

| XCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H  | pK <sub>a</sub> |
|-------------------------------------|-----------------|
| X = H                               | 4.8             |
| X = F                               | 2.6             |
| X = NO <sub>2</sub>                 | 1.5             |
| X = CF <sub>3</sub>                 | 2.9             |
| X = CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 4.2             |
| CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H   | 0.2             |

**TABLE 1.4. Alcohol Acidity<sup>1,2,6</sup>**

| Alcohol                              | pK <sub>a</sub> |
|--------------------------------------|-----------------|
| CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH   | 15.9            |
| CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH   | 12.4            |
| (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH | 9.3             |
| (CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH  | 5.4             |

**TABLE 1.5. Amine Basicity<sup>1</sup>**

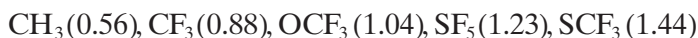
| XCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>    | pK <sub>b</sub> |
|-------------------------------------|-----------------|
| X = CH <sub>3</sub>                 | 3.3             |
| X = CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | 5.3             |
| X = CF <sub>3</sub>                 | 8.3             |

#### 1.1.4. Effect of Fluorinated Substituents on the Lipophilicity of Molecules

Lipophilicity is an important consideration in the design of biologically active compounds because it often controls absorption, transport, or receptor binding; that is, it is a property that can enhance the bioavailability of a compound. The presence of fluorine in a substituent gives rise to enhanced lipophilicity.

For substituents on benzene, lipophilicities are given by values of  $\pi_x$ , as measured by the following equation (Scheme 1.1), where  $P$  values are the octanol/water partition coefficients.

Representative  $\pi$  values

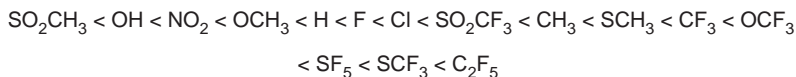


As a measure of the impact of fluorine on a molecule's lipophilicity, the  $\pi$  value of a CF<sub>3</sub> group is 0.88, as compared to 0.56 for a CH<sub>3</sub> group.



**Scheme 1.1**

$$\pi_X = \log P_{C_6H_5X} - \log P_{C_6H_6}$$

**1.1.5. Other Effects**

There is also evidence that single, carbon-bound fluorine substituents, particularly when on an aromatic ring, can exhibit specific polarity influences, including H-bonding, that can strongly influence binding to enzymes.<sup>9</sup>

These and other insights regarding structure–activity relationships for fluorinated organic compounds allow researchers interested in exploiting the effects of fluorine substitution on bioactivity to more effectively design fluorine-containing bioactive compounds. In the process of the synthesis of such compounds, it is necessary to characterize the fluorine-containing synthetic intermediates and ultimate target compounds. Knowledge of <sup>19</sup>F NMR is essential for such characterization.

**1.1.6. Analytical Applications in Biomedical Chemistry**

Over the past decade or so, NMR spectroscopy has emerged as a screening tool to facilitate the drug discovery process, and nowhere has this been more the case than with <sup>19</sup>F NMR spectroscopy (more about this in Chapter 2).

**1.2. INTRODUCTION TO FLUORINE NMR<sup>16</sup>**

Aside from carbon and hydrogen, <sup>19</sup>F is probably the most studied nucleus in NMR. The reasons for this include both the properties of the fluorine nucleus and the importance of molecules containing fluorine. The nucleus <sup>19</sup>F has the advantage of 100 % natural abundance and a high magnetogyric ratio, about 0.94 times that of <sup>1</sup>H. The chemical shift range is very large compared to that of hydrogen, encompassing a range of >350 ppm for organofluorine compounds. Thus, resonances of different fluorine nuclei in a multifluorine-containing compound

are usually well separated and the spectra usually first order. The nuclear spin quantum number for fluorine is  $\frac{1}{2}$  and thus fluorine couples to proximate protons and carbons in a manner similar to hydrogen, and relaxation times are sufficiently long for spin–spin splittings to be resolved. Moreover, long-range spin–spin coupling constants to fluorine can have substantial magnitude, which can be particularly useful in providing extensive connectivity information, especially in  $^{13}\text{C}$  NMR spectra.

### 1.2.1. Chemical Shifts

Fluorotrichloromethane ( $\text{CFCl}_3$ ) has become the accepted, preferred internal reference for the measurement of  $^{19}\text{F}$  NMR spectra, and, as such, it is assigned a shift of zero. Signals upfield of the  $\text{CFCl}_3$  peak are assigned negative chemical shift values, whereas those downfield of  $\text{CFCl}_3$  are assigned positive values for their chemical shifts. When reporting fluorine chemical shifts, it is advised to report them relative to  $\text{CFCl}_3$ .

Other compounds that are commonly encountered as internal standards, particularly in the earlier literature, are

$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ :  $-76.2$  ppm

Hexafluorobenzene:  $-162.2$  ppm

Trifluoromethylbenzene:  $-63.2$  ppm

Ethyl trifluoroacetate:  $-75.8$  ppm

However,  $\text{CFCl}_3$  has the advantage that its presence will not have any influence upon a compound's chemical shifts, plus its observed signal lies substantially downfield of most signals deriving from carbon-bound fluorine. Therefore, most fluorine chemical shifts ( $\delta$ ) are negative in value.

Nevertheless, one must be aware that some significant fluorine-containing functional groups, such as acylfluorides ( $\sim +20$  ppm), sulfonylfluorides ( $\delta \sim +60$ ), pentafluorosulfanyl ( $\text{SF}_5$ ) substituents (up to  $+85$  ppm) have signals in the region *downfield* from  $\text{CFCl}_3$ . Signals deriving from aliphatic  $\text{CH}_2\text{F}$  groups lie at the high field end of the range, with *n*-alkyl fluorides absorbing at about  $-218$  ppm. Methyl fluoride has the highest field chemical shift for an organofluorine compound at  $-268$  ppm. Chapter 2 will provide an overview of fluorine chemical shifts, with subsequent chapters providing details for each type of fluorinated substituent.

All chemical shift data presented in this book come either from the primary literature or from spectra obtained in the author's laboratory. All spectra actually depicted in the book derive from spectra obtained by the author at the University of Florida. All data from the literature were obtained via searches using MDL Crossfire Commander or SciFinder Scholar. Persons interested in accessing such primary literature can do so readily via these databases by simply searching for the specific compound mentioned in the text.

It should be noted that there is some variation in reported chemical shifts for particular compounds in the literature, as would be expected. *Usually, these variations are less than  $\pm 2$  ppm*, and they can usually be attributed to concentration and solvent effects (as well as simple experimental error!). When given a choice, data reported using  $\text{CDCl}_3$  as solvent will be preferred, with chemical shifts being reported to the nearest parts per million (except occasionally when comparisons within a series from a common study are reported). When multiple values have been reported in the literature, the author will use his judgment regarding choice of the value to use in the book.

### 1.2.2. Coupling Constants

Fluorine spin–spin coupling constants to other fluorine nuclei, to neighboring hydrogen nuclei, and to carbons in the vicinity of the fluorine substituents are highly variable in magnitude but are also highly characteristic of their environment. The magnitude of such characteristic coupling constants will be discussed in each of the subsequent chapters that describe the different structural situations of fluorine substitution.

Spin–spin coupling constants will be reported throughout this book as absolute values of  $|J|$  in hertz, and they have all been obtained either from the primary literature or from spectra obtained in the author's laboratory.

## REFERENCES

Regarding the multitude of NMR chemical shifts of specific compounds that are provided within the text, references for chemical shifts of individual compounds for the most part will not be cited. It is assumed that if such references are required, the reader can find them by a quick search using either MDL Crossfire Commander or SciFinder Scholar. The author found MDL Crossfire Commander the superior database for locating specific NMR data.

1. Chambers, R. D. *Fluorine in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, **1973**.
2. Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*; Blackwell Publishing: Oxford, **2006**, 339 p.
3. Hiyama, T. *Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications*; Springer: Berlin, **2000**, 272 p.
4. Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, **1991**, 261 p.
5. Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Chimie Bioorganique et Medicinale du Fluor*; EDP Sciences: Paris, **2005**, 366 p.
6. Smart, B. E. In *Organofluorine Chemistry—Principles and Commercial Applications*; Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C.; Eds.; Plenum Press: New York, **1994**, 57–88.
7. O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319.
8. Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, 308 p.
9. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330.
10. Kirk, K. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 305–321.
11. Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 303–319.
12. Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 992–1012.
13. Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013–1029.
14. Carcenac, Y.; Tordeux, M.; Wakselman, C.; Diter, P. *New J. Chem.* **2006**, 30, 447–457.
15. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165–195.
16. Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1997**, 365 p.



## CHAPTER 2

---

# AN OVERVIEW OF FLUORINE NMR

---

### 2.1. INTRODUCTION

If one wishes to obtain a fluorine NMR spectrum, one must of course first have access to a spectrometer with a probe that will allow observation of fluorine nuclei. Fortunately, most modern high field NMR spectrometers that are available in industrial and academic research laboratories today have this capability. Probably the most common NMR spectrometers in use today for taking routine NMR spectra are 300 MHz instruments, which measure proton spectra at 300 MHz, carbon spectra at 75.5 MHz and fluorine spectra at 282 MHz. Before obtaining and attempting to interpret fluorine NMR spectra, it would be advisable to become familiar with some of the fundamental concepts related to fluorine chemical shifts and spin-spin coupling constants that are presented in this book. There is also a very nice introduction to fluorine NMR by W. S. and M. L. Brey in the *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*.<sup>1</sup>

For those new to the field of fluorine NMR, there are a number of convenient aspects about fluorine NMR that make the transition from proton NMR to fluorine NMR relatively easy. With a nuclear spin of  $\frac{1}{2}$  and having almost equal sensitivity to hydrogen along with sufficiently long relaxation times to provide reliable integration values,  $^{19}\text{F}$  nuclei

provide NMR spectra that very much resemble proton spectra, with the additional benefit of having a much broader range of chemical shifts, which means that one usually will not encounter overlapping signals in compounds that contain multiple fluorine-containing substituents, and thus most spectra will be first order. Also, since it is not usual to employ proton decoupling when obtaining fluorine NMR spectra, one will observe not only coupling between proximate fluorine substituents, but also between fluorine nuclei and proton nuclei, with the magnitude of geminal and vicinal F–F and F–H coupling constants generally being larger than the respective H–H spin-spin coupling constants.

As is the case for  $^1\text{H}$  spectra, but not for  $^{13}\text{C}$  spectra, the intensities of individual signals in  $^{19}\text{F}$  NMR spectra constitute an accurate measure of the relative number of fluorine atoms responsible for such signals.

Because today the majority of organic chemists who make fluoroor-organic compounds work in pharmaceutical and agrochemical industries, and such people are primarily interested in lightly fluorinated molecules, the emphasis in this book will be the NMR analysis of compounds containing one, two or three fluorine atoms or bearing substituents containing a limited number of fluorines, with the goal of understanding how the chemical shifts and spin-spin couplings of such substituents are affected by the structural environment in which they exist.

## 2.2. FLUORINE CHEMICAL SHIFTS

The observed resonance frequency of any NMR-active nucleus depends in a characteristic manner upon the magnetic environment of that nucleus. The effective field strength ( $B_{\text{eff}}$ ) felt by the nucleus of an atom that has magnetic moment differs from the imposed field ( $B_0$ ) in the following manner (eq. 2.1)

$$B_{\text{eff}} = B_0 - \sigma B_0 \quad (2.1)$$

where  $\sigma$  is the dimensionless *shielding constant*

This shielding constant,  $\sigma$ , is made up of three terms (eq. 2.2)

$$\sigma = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma^{\text{i}} \quad (2.2)$$

The diamagnetic term,  $\sigma_{\text{dia}}$ , corresponds to the opposing field resulting from the effect of the imposed field upon the electron cloud surrounding the nucleus. In this case, electrons closer to the nucleus give rise to greater shielding than distant ones.

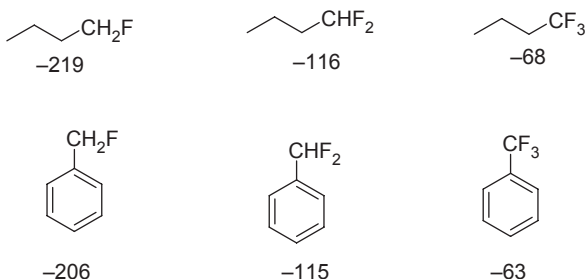
The paramagnetic term,  $\sigma_{\text{para}}$ , derives from the excitation of p-electrons by the external field, and its impact is opposite to that of diamagnetic shielding. The term,  $\sigma^i$ , derives from the effect of neighboring groups, which can increase or decrease the field at the nucleus.  $\sigma$  can also be affected by intermolecular effects, in most cases deriving from interaction of the solvent.

In the case of proton spectra, only s-orbitals are present. Thus, only  $\sigma_{\text{dia}}$  is important, whereas, in contrast, the paramagnetic term,  $\sigma_{\text{para}}$ , is dominant in determining the relative shielding of fluorine nuclei. Thus, the “normal” intuitions regarding “shielding” that most chemists have acquired while working with  $^1\text{H}$  NMR generally do not apply when it comes to predicting relative chemical shifts in  $^{19}\text{F}$  NMR. For example, the fluorine nucleus of  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{F}$  is slightly more highly shielded ( $\delta_{\text{F}} = -220$ ) than that of  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$  ( $\delta_{\text{F}} = -212$ ).

There are other notable differences between fluorine and proton NMR spectra. For example, the effects of anisotropic magnetic fields, such as those generated by ring currents, are relatively much less important for fluorine than for proton NMR. Thus the ranges of vinylic and aromatic fluorine chemical shifts overlap completely. Also notable is the much greater sensitivity of single carbon-bound F-substituents to environment than carbon-bound  $\text{CF}_2$  or  $\text{CF}_3$  substituents. Single fluorine chemical shifts, which encompass vinylic, aryl, and saturated aliphatic fluorine substituents, range between about  $-70$  ppm and  $-238$  ppm, whereas the similar range for  $\text{CF}_2$  groups is  $-80$  to  $-130$  ppm, and that of the  $\text{CF}_3$  group is even smaller, between about  $-52$  and  $-87$  ppm.

In general, and all other things being equal, the fluorines of a trifluoromethyl group are more deshielded than those of a  $\text{CF}_2\text{H}$  or  $\text{R}-\text{CF}_2-\text{R}'$  group, which are themselves more deshielded than a single fluorine substituent (Scheme 2.1).

**Scheme 2.1**





**TABLE 2.1. Impact of  $\alpha$ -Halogen Substitution on Fluorine Chemical Shifts**

| X                             | CH <sub>3</sub> | F    | Cl   | Br  | I    |
|-------------------------------|-----------------|------|------|-----|------|
| $\delta$ , CF <sub>3</sub> X  | -65             | -62  | -33  | -21 | -5   |
| $\delta$ , HCF <sub>2</sub> X | -110            | -78  | -73  | -70 | -68  |
| $\delta$ , H <sub>2</sub> CFX | -212            | -143 | -169 | —   | -191 |

**TABLE 2.2. Impact of  $\alpha$ -Chalcogen Substitution on Fluorine Chemical Shifts**

| Y                            | F    | OPh  | SPh  | SePh |
|------------------------------|------|------|------|------|
| CF <sub>3</sub> Y, $\delta$  | -62  | -58  | -43  | -37  |
| HCF <sub>2</sub> Y, $\delta$ | -79  | -87  | -96  | -94  |
| H <sub>2</sub> CFY, $\delta$ | -143 | -149 | -180 | —    |

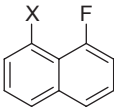
Some illustrative trends in chemical shift exist for the effect of  $\alpha$ -halogen or  $\alpha$ -chalcogen substitution on a fluorinated carbon. Trends in chemical shift derived from  $\alpha$ -halogen-substitution on CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, and CH<sub>2</sub>F groups are variable, depending on the group, with CF<sub>3</sub> and CF<sub>2</sub>H being increasingly deshielded by F < Cl < Br < I (opposite the trend observed for proton chemical shifts), with this trend being more pronounced for CF<sub>3</sub>. In contrast, the CH<sub>2</sub>F group is increasingly *shielded* going from F to I (Table 2.1).

Likewise, the analogous  $\alpha$ -chalcogen substitution only exhibits a consistent deshielding trend for the CF<sub>3</sub> group (F < OPh < SPh < SePh), with shielding effects being observed for both the CF<sub>2</sub>H and CH<sub>2</sub>F groups (Table 2.2).

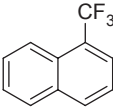
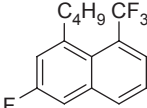
### 2.2.1. Steric Deshielding of Fluorine

Another significant and not infrequently encountered impact on fluorine chemical shifts is the deshielding influence of a physically proximate alkyl group upon CF<sub>3</sub> groups, CF<sub>2</sub> groups, and aromatic C–F (based upon limited data, there does not appear to be significant effect on CH<sub>2</sub>F groups).<sup>2</sup> Under circumstances such as those depicted in Scheme 2.2 below, where structurally all other factors are equal except for the steric interaction of the alkyl group with the fluorinated group, one observes significant deshielding in the presence of this steric interaction. This deshielding is understood to occur only when there is direct overlap of the van der Waals radii of the alkyl group and that of the fluorine, and the deshielding is thought to be the result of van der Waals forces of the alkyl group restricting the motion of electrons on the fluorine and thus making the fluorine nucleus respond to the magnetic field as if the electron density were lowered.

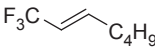
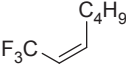
**Scheme 2.2**

|   |            |
|---|------------|
|  | $\delta_F$ |
| X = H   | -124       |
| X = CH <sub>3</sub>   | -113       |
| X = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | -114       |
| X = <i>t</i> -Bu  | -96        |

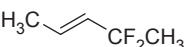
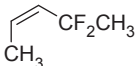
  

|   |   |
|---|---|
|  |  |
| -59   | -54   |

|   |   |
|---|---|
|  |  |
| -65   | -59   |

|   |   |
|---|---|
|  |  |
| -87   | -84   |

The most common situation where this effect is seen is in a comparison of E- and Z- isomers of trifluoromethyl- or difluoromethyl-substituted alkenes, but as the naphthalene examples indicate, the effect is not unique to that situation.

### 2.2.2. Solvent Effects on Fluorine Chemical Shifts

There will usually not be much variation observed in fluorine chemical shifts for the three most common solvents used for obtaining NMR spectra, that is CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, and acetone-*d*<sub>6</sub>, as can be seen in the data presented in Table 2.3 for spectra of a series of typical fluorine-containing compounds in various solvent. The variation in fluorine chemical shifts for these three solvents is no more than  $\pm 1$  ppm. Thus, in reporting chemical shifts in this book, no mention of specific solvent will be made, although the vast majority of spectra will have been measured in CDCl<sub>3</sub>.

**TABLE 2.3. Solvent Effects on Fluorine Chemical Shifts**

| Compound  | CDCl <sub>3</sub><br>$\delta$ | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub><br>$\delta$ | Acetone- <i>d</i> <sub>6</sub><br>$\delta$ | Benzene- <i>d</i> <sub>6</sub><br>$\delta$ | CD <sub>3</sub> OD<br>$\delta$ |
|---|-------------------------------|---|--|--|--------------------------------|
| CF <sub>3</sub> CHClBr                              | -76.5                         | -75.1                                   | -76.3                                      | -76.6                                      | -77.5                          |
| HCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | -139.2                        | -140.4                                  | -141.1                                     | -139.7                                     | -141.8                         |
|   | -127.4                        | -127.1                                  | -128.5                                     | -127.8                                     | -129.4                         |
| fluorobenzene                                       | -113.6                        | -113.1                                  | -114.2                                     | -113.3                                     | -115.2                         |
| 1-fluorooctane                                      | -218.5                        | -216.8                                  | -218.4                                     | -218.2                                     | -219.7                         |

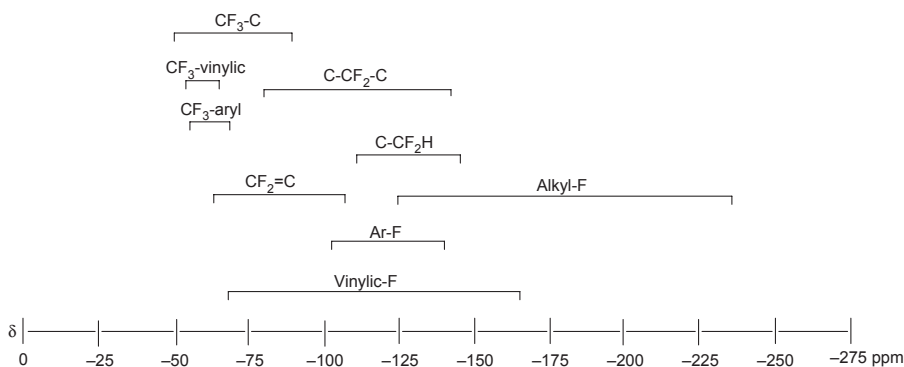
**TABLE 2.4. Solvent Effects on Proton Chemical Shifts**

| Compound  | CDCl <sub>3</sub><br>$\delta$ | Acetone- <i>d</i> <sub>6</sub><br>$\delta$ | DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub><br>$\delta$ | Benzene- <i>d</i> <sub>6</sub><br>$\delta$ | CD <sub>3</sub> OD<br>$\delta$ |
|---|-------------------------------|--|---|--|--------------------------------|
| CF <sub>3</sub> CHClBr                              | 5.82                          | 6.16                                       | 6.08                                    | 4.63                                       | 5.77                           |
| HCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 5.93                          | 6.28                                       | 6.89                                    | 5.34                                       | 6.12                           |
|   | 3.98                          | 3.95                                       | 4.25                                    | 3.29                                       | 3.86                           |
| fluorobenzene                                       | 7.30                          | 7.40                                       | 7.40                                    | 6.88                                       | 7.33                           |
|   | 7.07                          | 7.15                                       | 7.20                                    | 6.78                                       | 7.09                           |
| 1-fluorooctane                                      | 4.42                          | 4.42                                       | 4.42                                    | 4.12                                       | 4.44                           |

Larger solvent effects can be observed for proton spectra, particularly when using benzene-*d*<sub>6</sub>. As can be seen from the data in Table 2.4, proton chemical shifts in the other solvents, particularly CDCl<sub>3</sub> and acetone-*d*<sub>6</sub>, are reasonably consistent.

### 2.2.3. Overall Summary of Fluorine Chemical Shift Ranges

Figure 2.1 provides a quick overview of the basic chemical shift ranges for carbon-bound F, CF<sub>2</sub>, and CF<sub>3</sub> substituents. Specific details

**FIGURE 2.1.** Overview of Fluorine Chemical Shifts (relative to CFC1<sub>3</sub> ( $\delta$  = 0))

regarding the effect of environment on such chemical shifts will be found in chapters 3, 4, and 5, respectively.

Although the chemical shifts of most commonly encountered organofluorine compounds are upfield of  $\text{CFCl}_3$  and thus have negative values, there are a number of structural situations for fluorine that lead to positive chemical shifts (downfield from  $\text{CFCl}_3$ ). These include acyl and sulfonyl fluorides as well as the fluorines of  $\text{SF}_5$  substituents.

### 2.3. SPIN-SPIN COUPLING CONSTANTS TO FLUORINE

Most fluorine NMR spectra are what are considered to be *first order* in nature, which means that, because both fluorine and hydrogen nuclei are  $I = \frac{1}{2}$  nuclei, multiplicities resulting from spin-spin coupling will reflect the  $n + 1$  rule. The relative intensities of the peaks within the multiplets will also correspond to the binomial expansion given by Pascal's triangle for spin  $\frac{1}{2}$  nuclei. Thus fluorine NMR signals will exhibit multiplets that derive from both fluorine-fluorine and hydrogen-fluorine coupling.

Thus the trifluoromethyl group of 1,1,1-trifluoropropane will be split into a triplet ( $^3J_{\text{HF}} = 10.5 \text{ Hz}$ ) by the neighboring two protons in its fluorine NMR (Fig. 2.2), with these same protons being split into a quartet of quartets in the proton NMR spectrum (Fig. 2.3) by the  $\text{CF}_3$  group ( $^3J_{\text{FH}} = 10.5 \text{ Hz}$ ) and by the  $\text{CH}_3$  group ( $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$ ).

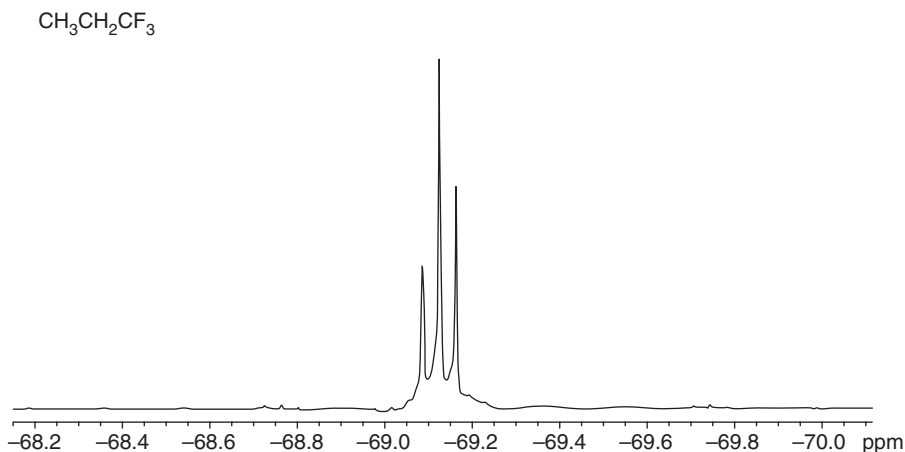
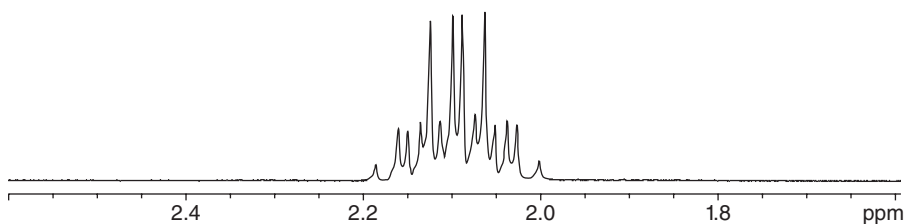
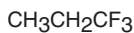


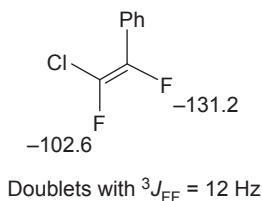
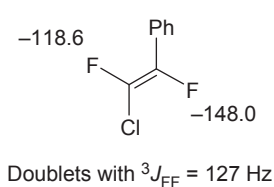
FIGURE 2.2.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1,1,1-trifluoropropane



**FIGURE 2.3.** Expansion of  $\text{CH}_2$  region of  $^1\text{H}$  spectrum of  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$

Likewise, the vicinal fluorines in 1-chloro-1,2-difluoroethenylbenzene (Scheme 2.3) would appear as doublets due to the three-bond F–F coupling between the two fluorine nuclei. Note that the *trans* coupling constant is much larger (127 Hz) than the respective *cis* coupling constant (12 Hz). (Note also that the *cis*-vicinal fluorines *deshield* each other significantly, relative to the *trans*-vicinal pair.)

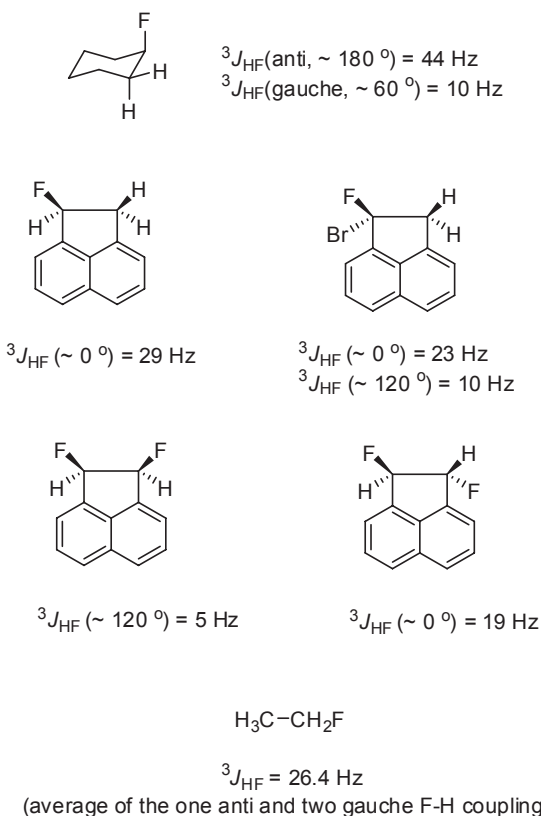
**Scheme 2.3**



There are some general concepts and trends that should be mentioned here regarding the observed magnitude of vicinal F–F and F–H coupling constants. The major influences on vicinal F–F and F–H coupling constants in non-strained compounds are the torsional angles  $\varnothing$  between the coupled nuclei and the nature (particularly the electronegativities) and position of neighboring substituents. A Karplus-type dependence of the magnitudes of both F–F and F–H three-bond coupling constants upon the dihedral angle between the coupling nuclei was confirmed empirically by Williamson et al.,<sup>3</sup> and thus observed values of  $J$  have been able to be used to evaluate conformational equilibria or in more rigid molecules the geometrical relationship of fluorine substituents relative to vicinal hydrogens or fluorines. Such a dependency on  $\varnothing$  would predict maximum  $J$  values for  $\varnothing = 180^\circ$  and

$0^\circ$ , with  $J = \sim 0$  at  $\varnothing = 90^\circ$ . However, attempts to *quantitatively* apply the Karplus equations (which require a strict angular dependence have not been successful, mainly because of the large substituent effects on these coupling constants and to a degree because of fluorine through-space coupling contributions to  $J$  (see below). Scheme 2.4 gives provides some typical examples of  $^3J_{\text{HF}}$  values that demonstrate the general principles of the dihedral angle dependence. For freely rotating C—C bonds the H—F and F—F coupling constants comprise a weighted average of the values for the three conformations. In the case of  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$ , the observed three-bond HF  $J$  value, 26.4 Hz, is simply the average of one anti and two gauche H—F couplings.

**Scheme 2.4**



As indicated, the magnitudes of three-bond F—F and F—H coupling constants are observed to vary as a function of the sum of the electronegativities of the other substituents that are on the two carbons in question, with the absolute values of these coupling constants

**TABLE 2.5. Vicinal Coupling Constants as a Function of Multiple Electronegative Substituents**

| $^3J_{\text{FH}}$ (Hz)              |    | $^3J_{\text{FH}}$ (Hz)               |     | $^3J_{\text{FF}}$ (Hz)                            |    |
|-------------------------------------|----|--------------------------------------|-----|---|----|
| CH <sub>3</sub> –CH <sub>2</sub> F  | 27 | CF <sub>3</sub> –CH <sub>3</sub>     | 13  | CF <sub>3</sub> –CH <sub>2</sub> F                | 16 |
| CH <sub>3</sub> –CHF <sub>2</sub>   | 21 | CF <sub>3</sub> –CH <sub>2</sub> –Cl | 8.5 | CF <sub>3</sub> –CHF <sub>2</sub>                 | 3  |
| CH <sub>3</sub> –CF <sub>3</sub>    | 13 | CF <sub>3</sub> –CHCl <sub>2</sub>   | 4.7 | CF <sub>3</sub> –CF <sub>2</sub> –CR <sub>3</sub> | ~0 |
| CH <sub>2</sub> F–CH <sub>2</sub> F | 17 |                                      |     | CF <sub>3</sub> –CF <sub>2</sub> –O–R             | ~0 |
| CHF <sub>2</sub> –CHF <sub>2</sub>  | 3  |                                      |     | CF <sub>3</sub> –CF <sub>2</sub> –S–R             | 3  |
| CF <sub>3</sub> –CHF <sub>2</sub>   | 3  |                                      |     |   |    |

*decreasing* with increasing substituent electronegativity. For example, in the extreme case of adjacent CF<sub>2</sub> groups the F–F coupling constant can approach zero in magnitude. Some examples are given in Table 2.5 that will demonstrate this principle.

In describing coupling relationships within molecules, nuclei such as the fluorines in Scheme 2.3 above, that have a first order coupling relationship are represented by letters that are far away in the alphabet (i.e., AX), according to the Pople notation. Virtually all of the lightly fluorinated compounds that will be discussed in this book will exhibit coupling between hydrogen and fluorine and many of them will also exhibit fluorine-fluorine coupling. Most will be first order AX or AMX systems.

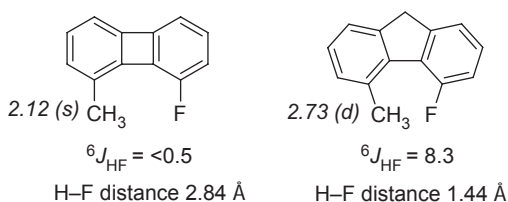
It should also be mentioned that most modern NMR facilities will have the capability of doing fluorine-hydrogen decoupling experiments, i.e.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  or  $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$  decoupled spectra, particularly when the fluorine signals occur over a relatively small range of chemical shifts. Such decoupling can drastically simplify proton NMR spectra. There are specific instrumental requirements for running such experiments, but a laboratory that does significant work with fluorochemicals will at times find this capability to be indispensable. An example of a situation where such decoupling was possible and provided unique insight is provided later in this chapter (Section 2.3.5, Figures 2.9 and 2.10)

### 2.3.1. Through-Space Coupling

Coupling between fluorine and a hydrogen, a carbon or another fluorine that may be separated by many bonds (four, five, six or more) can result from overlap of electronic orbitals occupied by lone pair electrons which are unshared and therefore not involved in normal covalent bonding. The term applied to this effect, “through space” is somewhat misleading, since all isotropic coupling must be transmitted in some way by electrons, either in bonds or in unshared pairs.

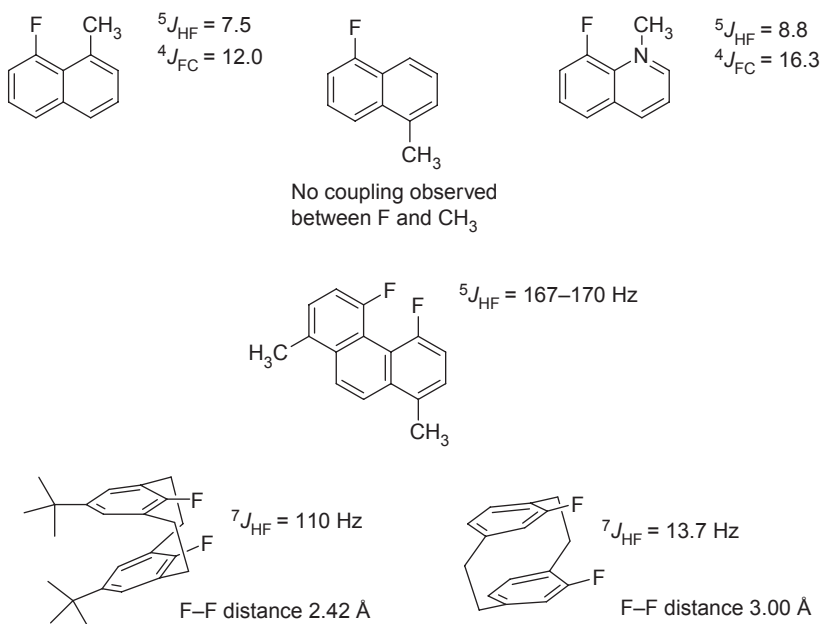
Such through space coupling is not infrequently observed in fluorine NMR, and its observance depends strictly on the steric environment of the particular fluorine nucleus. Whenever two nuclei are in Van der Waals contact through space, regardless of how many bonds separate them, they can exchange spin information if at least one of the nuclei (i.e., fluorine) possesses non-bonding pairs of electrons. A classic example of such coupling can be seen in the comparison of the six-bond coupling constants for the two similarly substituted compounds in Scheme 2.5.<sup>4,5</sup>

**Scheme 2.5**



Other examples of long range coupling of fluorine to fluorine, hydrogen and carbon are given in Scheme 2.6.<sup>6-8</sup>

**Scheme 2.6**





### 2.3.2. Fluorine-Fluorine Coupling

Homonuclear *coupling constants between fluorine atoms* are usually relatively large compared with those between hydrogen atoms, with geminal (two-bond) coupling constants usually ranging between 100–290 Hz, but varying greatly depending on the environment of the fluorines. Cyclic and particularly acyclic pairs of  $sp^3$ -hybridized diastereotopic fluorines couple with the largest coupling constants, generally between 220 and 290 Hz, whereas the geminal coupling constants of vinylic,  $sp^2$ -hybridized  $CF_2$  groups can vary drastically, from as low as 14 Hz to as large as 110 Hz.

Three-bond  $F-C-C-F$  vicinal couplings in saturated aliphatic hydrocarbon systems are usually in the 15–16 Hz range, but as indicated in Section 2.3, the  $F-F$  coupling constant usually decreases as one increases the number of proximate fluorines or other electronegative substituents, with the three-bond  $F-F$  coupling in  $CF_3CF_2$  groups usually being less than 2 Hz. The largest three-bond  $F-F$  couplings are observed between *trans*-vinylic fluorines, where coupling constants can be as large as 135 Hz, which can be compared to the much smaller *cis*-coupling constants (<35 Hz).

### 2.3.3. Coupling between Fluorine and Hydrogen

Coupling constants between fluorine and hydrogen in saturated compounds are also large and characteristic, depending on whether one is dealing with a single fluorine, a  $CF_2$  group or a  $CF_3$  group. *Two-bond coupling constants* for a single fluorine range from 47–55 Hz, whereas those for a  $CF_2H$  group are a little larger, consistently around 57 Hz. *Three bond couplings* exhibit even greater variation, with the largest coupling constants between vicinal F and H being observed for the single fluorine substituent, 21–27 Hz. In contrast, the range for similar coupling to a  $CF_2$  group is between 14–22 Hz, and vicinal coupling of H to a  $CF_3$  group is normally only 7–11 Hz. Thus, as is the case for three-bond  $F-F$  coupling constants, the value of vicinal  $F-H$  coupling constants decreases as one accumulates additional electronegative substituents on the carbons bearing the coupling nuclei.

Vinylic fluorine can have very large (35–52 Hz) three-bond coupling constants to hydrogen when the fluorine and the hydrogen are *trans* to each other. Analogous *cis* coupling constants are smaller and generally range from 14–20 Hz.

The examples of  $F-F$  and  $H-F$  coupling constants given in Scheme 2.7 are typical for acyclic compounds of the type described above.

$-183 \quad -223$   
 $\text{Ph}-\underset{1}{\text{CH}}-\underset{2}{\text{CH}_2}\text{F}$   
 ${}^2J_{\text{F1,H1}} = 49 \text{ Hz}, {}^2J_{\text{F2,H2}} = 47 \text{ Hz}$   
 ${}^3J_{\text{F1,F2}} = 16 \text{ Hz}$   
 ${}^3J_{\text{F1,H2}} = 24 \text{ Hz}, {}^3J_{\text{F2,H1}} = 17 \text{ Hz}$   
 ${}^2J_{\text{F,F}} = 290 \text{ Hz}$   
 ${}^2J_{\text{F,H1}} = 58 \text{ Hz}$   
 ${}^3J_{\text{F,H2}} = 15 \text{ Hz}, {}^3J_{\text{H,H3}} = 7.5 \text{ Hz}$   
 $\delta_{\text{F}} = -130.0 \text{ and } -135.7 \text{ (AB system)}$   
 $\delta_{\text{H}} = 1.3, 3.1 \text{ and } 5.8$

### 2.3.4. Coupling between Fluorine and Carbon

On the other hand, the effect of replacing a fluorine on a multifluoro-substituted carbon with OR, SR or SeR groups on one-bond F–C coupling constants can be highly variable depending on the number of fluorines remaining on the carbon (Table 2.7).

Coupling of fluorine to carbon is readily observable 2, 3 and even 4 carbons from the site of fluorine substitution, with rapidly diminishing

**TABLE 2.6. Impact of  $\alpha$ -Halogen Substitution on Carbon Chemical Shifts and One-Bond F–C Coupling Constants**

| X                                 | F     | Cl    | Br    | I    |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|------|
| CF <sub>3</sub> X, $\delta$       | 122.4 | 118.0 | 112.9 | 78.2 |
| <sup>1</sup> J <sub>FC</sub> (Hz) | 259   | 288   | 323   | 344  |
| HCF <sub>2</sub> X, $\delta$      | 118.4 | 118.0 | —     | —    |
| <sup>1</sup> J <sub>FC</sub> (Hz) | 274   | 288   | —     | —    |
| H <sub>2</sub> CFX, $\delta$      | 109.4 | —     | —     | —    |
| <sup>1</sup> J <sub>FC</sub> (Hz) | 235   | —     | —     | —    |

**TABLE 2.7. Impact of  $\alpha$ -Chalcogen Substitution on Carbon Chemical Shifts and One-Bond F–C Coupling Constants**

| Y                                 | F     | OPh   | SPh   | SePh  |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| CF <sub>3</sub> Y, $\delta$       | 122.4 | 121.0 | 130.0 | 123.0 |
| <sup>1</sup> J <sub>FC</sub> (Hz) | 259   | 251   | 308   | 333   |
| HCF <sub>2</sub> Y, $\delta$      | 118.4 | 116.0 | —     | —     |
| <sup>1</sup> J <sub>FC</sub> (Hz) | 274   | 260   | —     | —     |
| H <sub>2</sub> CFY, $\delta$      | 109.4 | 100.5 | 88.2  | —     |
| <sup>1</sup> J <sub>FC</sub> (Hz) | 235   | 217   | 219   | —     |

magnitude. Obviously, this can be very valuable in determining connectivity in aliphatic and aromatic compounds containing fluorine. For example, in aromatic systems, the couplings of fluorine to the ipso, ortho, meta, and para positions are typically in the range of 245, 20, 8, and 3 Hz.

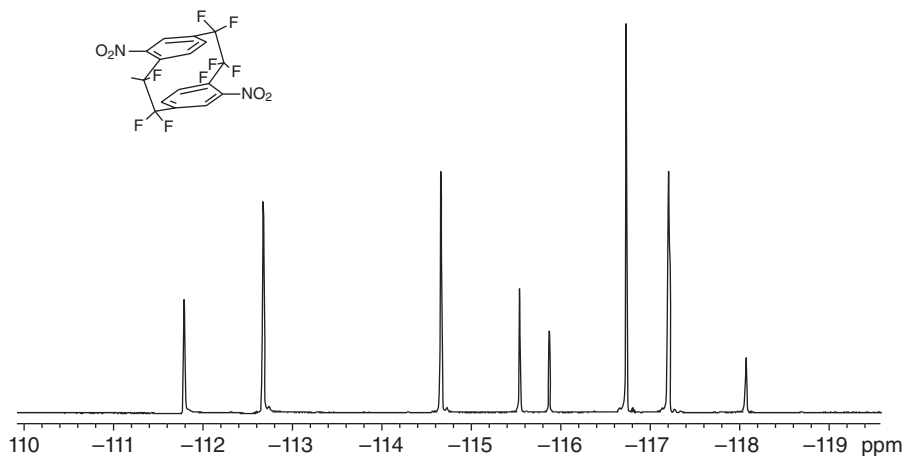
### 2.3.5. Second Order Spectra<sup>9</sup>

Second order effects begin to appear in a spectrum when the chemical shift difference (in hertz) between the coupling nuclei is less than about 10 times the value of the coupling constant (i.e.,  $\Delta\nu/J \leq 10$ ). Such coupling nuclei are represented as an AB system, and in such cases deviation in intensities from the binomial pattern will be observed. Because of the wide range of chemical shifts in fluorine NMR, this kind of situation is not as commonly observed within fluorine NMR spectra as it is within proton spectra. As is the case for proton spectra, a second-order multiplet deriving from a fluorine AB system will typically lean towards the resonances of its coupling partner, with peak intensity larger for the inner peaks and smaller for the outer peaks. Figure 2.4 provides an example of the two AB systems in a fluorine NMR spectrum, that of pseudo-*p*-dinitrooctafluoro-(2,2)paracyclophane.

There is a second, more complicated and for fluorine NMR spectra more common situation that will lead to second-order spectra, that in which *chemically equivalent* fluorines (same chemical shift) are *magnetically nonequivalent*. This occurs when the chemically equivalent fluorines do not have the same coupling constants to specific other nuclei in the molecule.

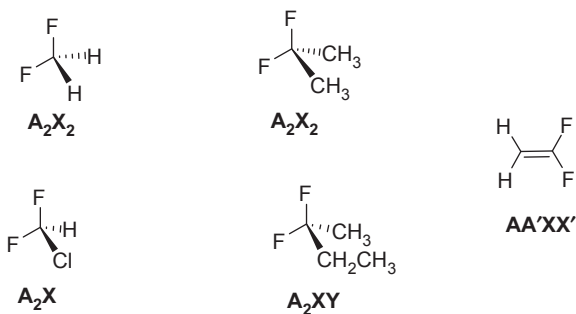
Both homotopic fluorines such as those in difluoromethane and 2,2-difluoropropane and 1,1-difluoroethene, and enantiotopic fluorines such as those in chlorodifluoromethane and 2,2-difluorobutane (Scheme 2.8) would be chemically equivalent.

The pairs of fluorines in all of these molecules, except those in 1,1-difluoroethene, would also be *magnetically equivalent*. In order to



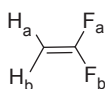
**FIGURE 2.4.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of pseudo-*p*-dinitro-1,1,2,2,9,9,10,10-octafluoro-[2.2] paracyclophane

### Scheme 2.8



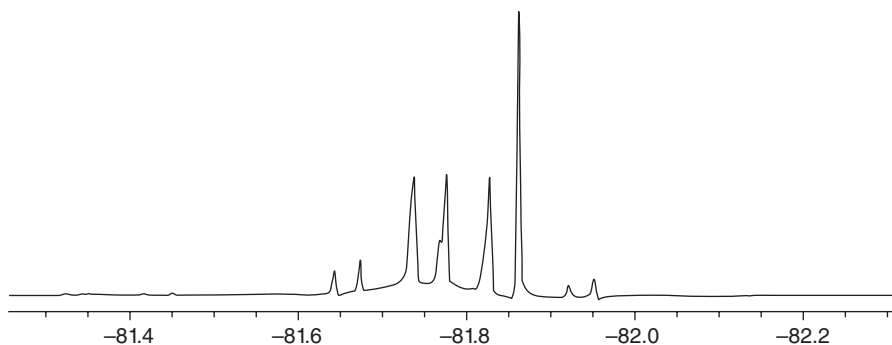
be magnetically equivalent, nuclei that are chemically equivalent must have identical coupling constants to any other particular nucleus in the molecule, and it can be seen that the two protons in 1,1-difluoroethene do not have the same spatial relationship with respect to a given fluorine substituent. For example the  $\text{F}_a$  substituent has a *cis* relationship to  $\text{H}_a$ , but a *trans* relationship to  $\text{H}_b$ . (Scheme 2.9). A spin system such as this one is represented as an  $\text{AA}'\text{XX}'$  system, which contrasts with

### Scheme 2.9

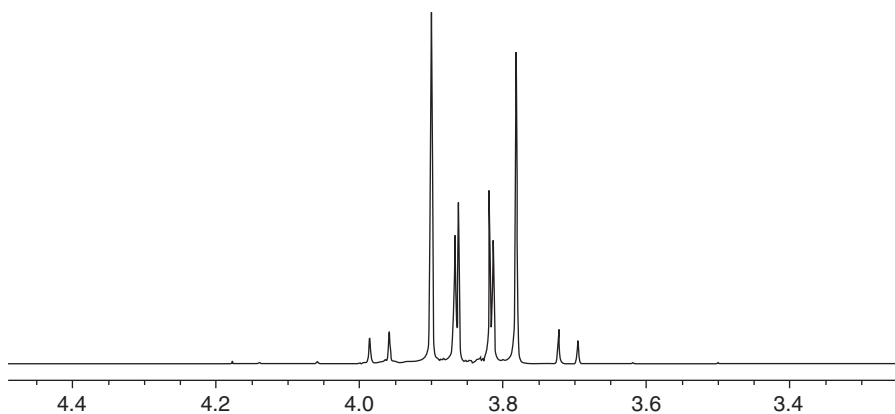


the  $A_2X_2$ ,  $A_2X$  and  $A_2XY$  systems in Scheme 2.7 wherein both fluorines in each of these systems have identical  $^2J_{HF}$  coupling constants.

Any spin system that contains fluorine substituents that are chemically equivalent, but not magnetically equivalent is, by definition, second order. Such spectra can appear deceptively simple, or more commonly they can be amazingly complex. The fluorine and proton spectra of the simple, symmetrical compound, 1,1-difluoroethene exemplify the latter situation (Figures 2.5 and 2.6).



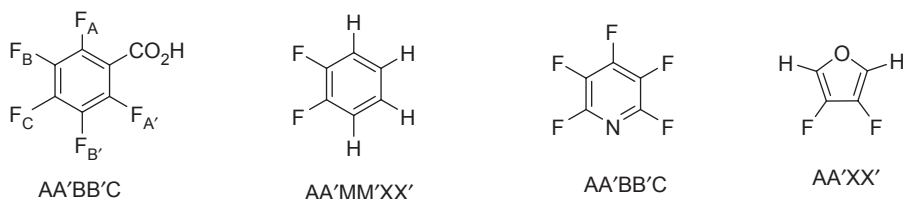
**FIGURE 2.5.**  $^{19}F$  NMR spectrum of  $CF_2=CH_2$



**FIGURE 2.6.**  $^1H$  NMR spectrum of  $CF_2=CH_2$

Magnetic nonequivalence is not uncommon, often deriving from the constraints of a ring, as in pentafluorophenyl derivatives or other symmetrically fluorine substituted ring systems such as those shown in Scheme 2.10. The fluorine and proton NMR spectra of 1,2-difluorobenzene are both representative of the appearance of second order spectra of polyfluoroaromatics. They can be found in Chapter 3, Section 3.9.3.

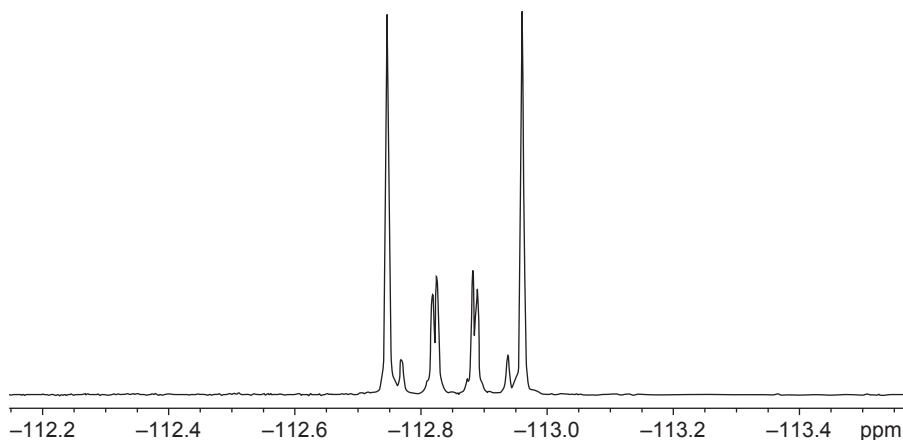
### Scheme 2.10



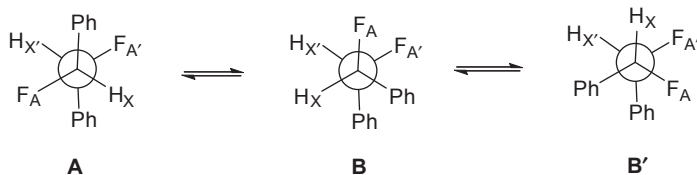
Another common situation that can lead to second order spectra is an open chain system such as *meso*-1,2-difluoro-1,2-phenylethane whose magnetically nonequivalent spin system and resultant second order fluorine NMR spectrum (Fig. 2.7) can only be understood by examination of the contributing conformations about its fluorine bearing carbons.<sup>10</sup>

The symmetry of this molecule makes the fluorines chemically equivalent, but not magnetically equivalent. Examination of the three staggered conformations of AA'XX' spin system (Fig. 2.8) helps one understand this situation.

*meso*-PhCHFCHFPPh



**FIGURE 2.7.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of *meso*-1,2-difluoro-1,2-diphenylethane<sup>10,11</sup>

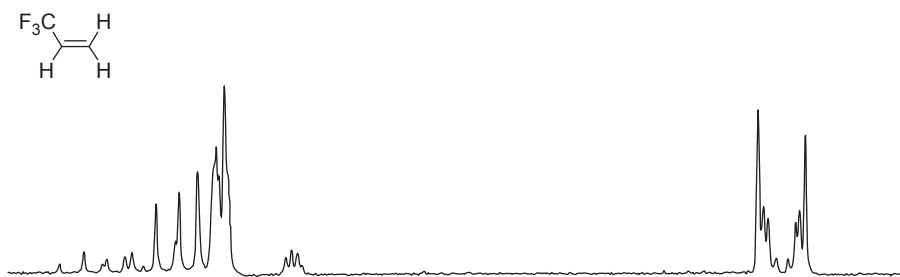


**FIGURE 2.8.** Staggered Conformations of *meso*-1,2-difluoro-1,2-diphenylethane

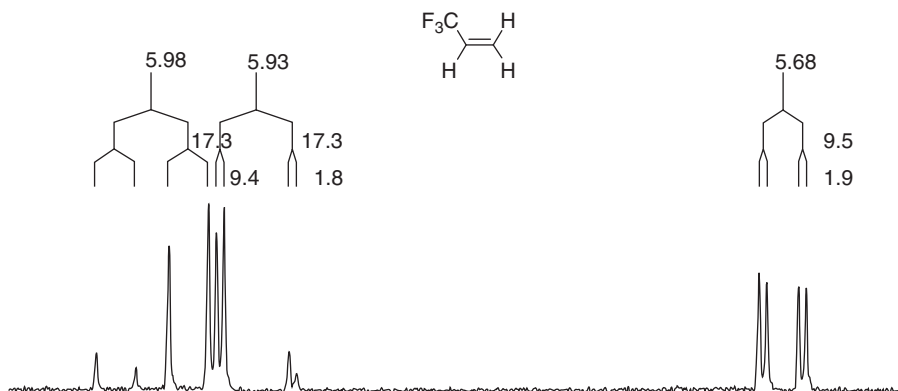
Determination of individual coupling constants from a second order spectrum such as those in the above figures cannot be accomplished by simple inspection of the spectrum. Such analysis requires simulation of spectra via an intuitive fitting of coupling constant values to specific coupling relationships.<sup>12</sup> On the basis of such analysis it is sometimes possible to determine the relative contribution of individual conformations based upon the estimated values for a full *anti*  $^3J_{\text{HF}}$  coupling constant of 32 Hz and a full *gauche*  $^3J_{\text{HF}}$  coupling constant of approximately 8 Hz (in vicinal difluoro systems).<sup>13</sup>

Based on these values, if the three conformations in Fig. 2.8 contributed equally, the vicinal F–H coupling constant should be 16 Hz. Since the actual value was estimated to be 14 Hz, this would indicate that conformer A (with only *gauche* 3-bond F–H interactions) must be slightly favored.

There is still another situation that leads to second order spectra and this one usually cannot be anticipated. For example, take a look at the proton spectrum of 3,3,3-trifluoropropene in Fig. 2.9. This spectrum is not the simple one that one would expect for a monosubstituted ethylene. However, the second order nature of this spectrum can be understood after examining the fluorine-decoupled spectrum, which is given in Fig. 2.10. The decoupled spectrum displays the expected multiplets from the ABC system, each proton appearing as a doublet of doublets. The second order spectrum seen in Fig. 2.9 derives from the fact that the protons at 5.98 and 5.93 are seen from the  $^{19}\text{F}$  frequency as



**FIGURE 2.9.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 3,3,3-trifluoropropene



**FIGURE 2.10.** Fluorine decoupled <sup>1</sup>H NMR spectrum of 3,3,3-trifluoropropene

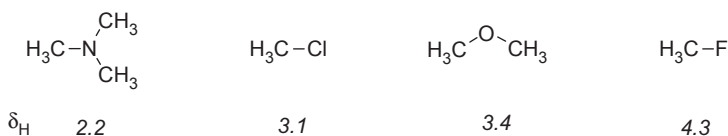
identical, meaning that the difference in their frequency is very small compared to the difference in frequency between <sup>1</sup>H and <sup>19</sup>F. When one has three spins coupling in the sequence A-B-C and B and C have the same chemical shift, the coupling pattern is not first order. This situation is referred to as “virtual coupling”.

Thus, when fluorine and/or proton NMR spectra do not appear as simple as you might think they should, it is generally because of a second order phenomenon resulting from one of those factors described above.

## 2.4. <sup>1</sup>H SPECTRA OF FLUOROORGANIC COMPOUNDS

Those of the readers who are already quite familiar with proton NMR spectroscopy are aware that, as the most electronegative element, fluorine substituents deshield proximate hydrogens more than any other atomic substituent because of their unique inductive influence. This fact is exemplified below in Scheme 2.11.

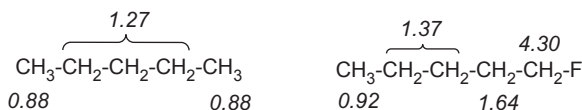
### Scheme 2.11



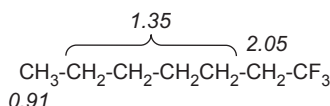
As is consistent with other properties deriving from inductive influences of a substituent, the influence of fluorine substituents on proton



chemical shifts drops off dramatically as the fluorine becomes farther removed from the hydrogen in question. Thus protons on the  $\gamma$ -carbon or farther away are essentially unaffected by a single F (Scheme 2.12).

**Scheme 2.12**

The situation is similar for the effect of a trifluoromethyl group (Scheme 2.13).

**Scheme 2.13**

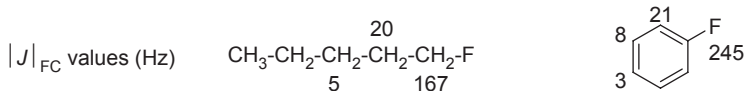
Although the  $^1\text{H}$  spectra of fluorine containing compounds are non-exceptional, other than for the F—H coupling, and are highly predicable, typical proton chemical shift and coupling constant data will be provided within each chapter for each class of fluoroorganic compound.

## 2.5. $^{13}\text{C}$ NMR SPECTRA OF FLUOROORGANIC COMPOUNDS<sup>14,15</sup>

As was the case for proton spectra, the impact of a fluorine substituent on carbon chemical shifts quickly diminishes as one looks at carbons farther away from the carbon bearing the fluorine, with only a relatively small influence being observed for all but the fluorine-bound carbon (Scheme 2.14).

**Scheme 2.14**

More important is the consistent 1-, 2-, 3-, and even 4-bond F—C coupling constants that are observed (Scheme 2.15). Such couplings

**Scheme 2.15**

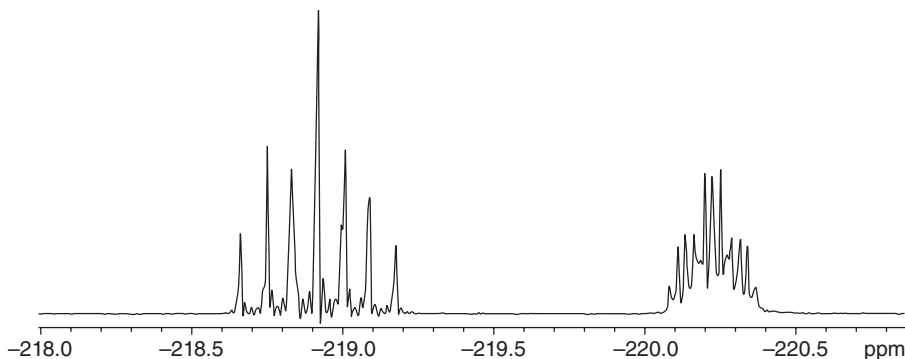
provide extremely useful insight regarding the connectivity of carbons with respect to the fluorine substituent(s).

Chemical shift and coupling constant data for carbons in the vicinity of fluorine substituents will be provided for the various classes of fluororganic compounds discussed in the next four chapters.

## 2.6. ISOTOPE EFFECTS ON CHEMICAL SHIFTS

Because fluorine is relatively sensitive to its environment and has such a large range of chemical shifts, considerable changes in chemical shift can be observed when a nearby atom is replaced by an isotope. For example, replacement of  $^{12}\text{C}$  by  $^{13}\text{C}$  for the atom to which the fluorine is attached, gives rise to a quite measurable shift, usually to lower frequency. A consequence of this isotope effect is the observation that the  $^{13}\text{C}$  satellites in a fluorine spectrum are not symmetrical about the  $^{12}\text{C}\text{-F}$  resonance.

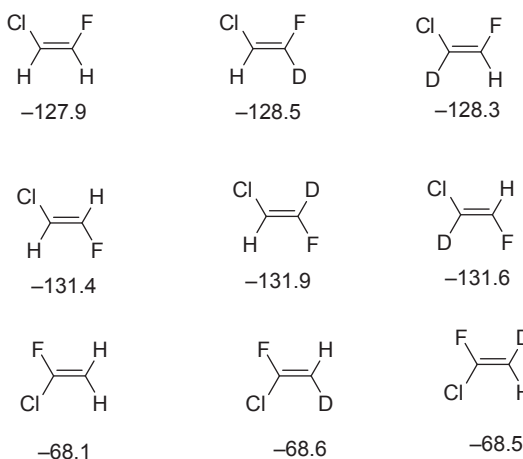
Shifts due to either  $\alpha$ - or  $\beta$ -deuterium substitution are also quite significant, usually leading to well resolved fluorine signals for the deuterated and undeuterated species, which can be useful in characterization of deuterium labeled fluorinated compounds. An example of the  $\alpha$ -effect is shown in Figure 2.11, which depicts the fluorine NMR spectrum of  $\text{F-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CD}_2\text{-F}$ , a molecule that has



**FIGURE 2.11.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1,6-difluorohexane-1,1- $d_2$ , demonstrating the deuterium isotope effect on the fluorine chemical shift

magnetically equivalent fluorines, except for the presence of the deuteriums. The observed isotope effect on the chemical shift is a 1.31 ppm *upfield* shift (or 0.65 ppm upfield per deuterium). This effect is an  $\alpha$ -deuterium isotope effect, in this case a two-bond effect on fluorine.

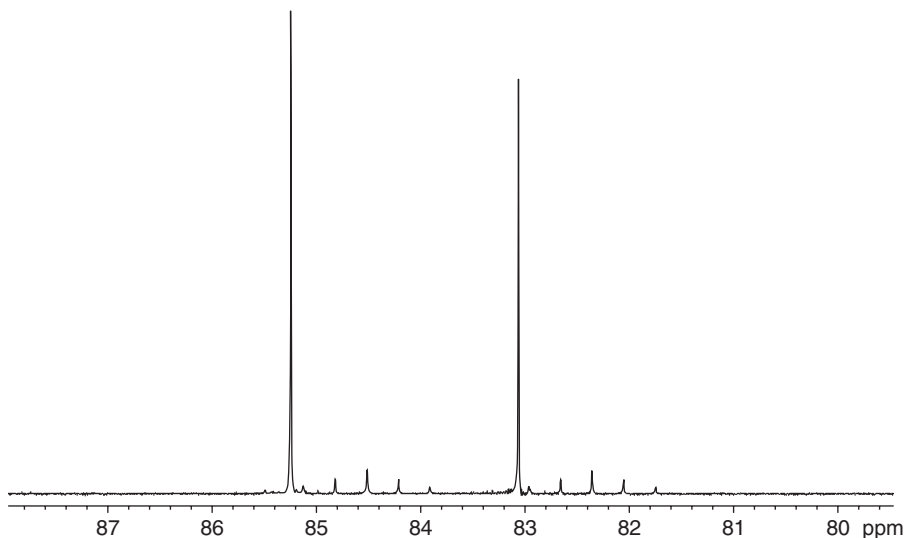
**Scheme 2.16**



Scheme 2.16 provides further insight regarding both  $\alpha$ - and  $\beta$ -deuterium isotope effects on fluorine chemical shifts with a series of deuterated chloro, fluoroethylenes.<sup>16</sup>

For the *cis*-1-chloro-2-fluoroethylene, an  $\alpha$ -deuterium isotope effect (one D) of 0.6 ppm is observed, along with a *trans*- $\beta$ -deuterium isotope effect of 0.4 ppm. Looking at the *trans*-1-chloro-2-fluoroethylene system, the  $\alpha$ -deuterium isotope effect is 0.5 ppm and the *cis*- $\beta$ -isotope effect is 0.2 ppm. For the 1-chloro-1-fluoroethylene system, *trans*- $\beta$ -isotope effect is 0.5 ppm, with the *cis*- $\beta$ -isotope effect being 0.4 ppm. From these results, it appears that *trans*-deuterium substitution transmits its isotope effect better than *cis*-deuterium substitution, the same trend as is observed in transmission of coupling constants.

Figure 2.12 depicts the  $\text{CH}_2\text{F}/\text{CD}_2\text{F}$  region of the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1,6-difluorohexane- $d_2$ , and it provides a measure of the deuterium isotope effect upon the carbon chemical shift of the  $\text{CH}_2\text{F}$  carbon (compared to the  $\text{CD}_2\text{F}$  carbon). This isotopic shift is much less easily discernable than that observed in the fluorine NMR, in part because of the D–C coupling that further splits the fluorine-split doublet carbon peak of the  $\text{CD}_2\text{F}$  group. The observed isotope effect on the  $^{13}\text{C}$  chemical shift is a 0.72 ppm *upfield* shift. The F–C coupling constants for the two groups appear to be slightly different (165 vs 163 Hz for the  $\text{CH}_2\text{F}$  and  $\text{CD}_2\text{F}$  groups, respectively). This effect is an  $\alpha$ -deuterium isotope effect



**FIGURE 2.12.**  $\text{CH}_2\text{F}/\text{CD}_2\text{F}$  region of the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1,6-difluorohexane-1,1- $d_2$  demonstrating deuterium isotope effect on  $^{13}\text{C}$  chemical shifts

effect on carbon, in this case a one-bond effect. This is not particularly a fluorine-related effect, since it would be observed for any deuterium-substituted carbon, whether or not a fluorine substituent were present.

## 2.7. ADVANCED TOPICS

As indicated in Chapter 1, this book has been designed to be an introduction to fluorine NMR and to serve as a practical handbook for use by organic chemists involved in the synthesis of fluorinated organic compounds, with an emphasis on characterization of lightly fluorinated organic compounds. It is meant to serve as a primary source of fluorine, proton and carbon chemical shift and coupling constant data of such compounds. It is not designed to be the end all regarding all possible applications of fluorine NMR. There will be times when the data in this book will not be sufficient to address detailed structural issues, in particular those related to stereochemistry, and in such cases the reader may want to consider more advanced NMR methodology, in particular, multidimensional  $^{19}\text{F}$  NMR. Although this book will not deal with such techniques in any detail, it is recognized that they will at times become indispensable, and thus an introduction is provided to  $^{19}\text{F}$  2D NMR techniques, with appropriate references to sources of more information. Usually the use of these techniques will require specific instrumentation and the assistance of an NMR specialist.

Also, one would be remiss if one did not at least mention the various analytical and diagnostic NMR techniques that have come into prominent use over the last decade, particularly with respect to their applications to drug discovery. Because of the sensitivity of its chemical shift to local environment,  $^{19}\text{F}$  NMR has long been used as a probe in the study of structure and dynamics of proteins and other biological systems.<sup>17–19</sup>  $^{19}\text{F}$  NMR-based screening has become widely used as a powerful and reliable tool in the identification of potential drug candidates.<sup>20,21</sup> The use of fluorine labeled ligands or substrates allows one, via  $^{19}\text{F}$  NMR, to detect weak intermolecular interactions. One such technique (FAXS—Fluorine chemical shift Anisotropy and eXchange for Screening) utilizes a fluorine-containing “spy” molecule to monitor changes in the transverse relaxation rate of the  $^{19}\text{F}$  resonance in the presence of a series of test compounds.<sup>22</sup>

### 2.7.1. MULTIDIMENSIONAL $^{19}\text{F}$ NMR

The use of two-dimensional (2D) NMR techniques has become almost routine for detailed analysis of complex organic molecules containing carbon and hydrogen. In contrast, 2D  $^{19}\text{F}$  NMR methods are not nearly so commonly used in the analysis of fluorine-containing molecules. The reasons for this are generally a combination of instrumental requirements combined with intrinsic differences between fluorine and proton NMR, in particular the wide range of  $^{19}\text{F}$  chemical shifts, which to an extent negates the need for 2D, but also can create problems, for example with respect to uniform excitation of the entire  $^{19}\text{F}$  band width.

However, as the interest in compounds that contain fluorine has grown, along with the quality of available instrumentation, so has the interest in 2D  $^{19}\text{F}$  NMR techniques. An excellent recent review by Battiste and Newmark on the applications of  $^{19}\text{F}$  multidimensional NMR is available and should be consulted for detailed information about the hardware requirements and the application of the various available  $^{19}\text{F}$  2D NMR techniques.<sup>23</sup>

Unlike the one dimensional NMR techniques to which this book is largely devoted, those 2D  $^{19}\text{F}$  NMR techniques to be briefly discussed below will not generally be required for day to day structure elucidation by the working organic chemist. However, there will inevitably be situations where these techniques will be indispensable in determining the detailed 3-dimensional structure of compounds that contain fluorine, and at such times it may be necessary for the synthetic chemist to turn to an NMR specialist for assistance.

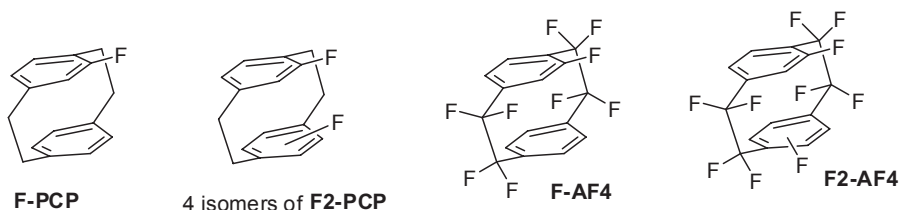
Homonuclear  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  experiments are the most commonly carried out, and they are also the most easily implemented on conventional NMR spectrometers. Among such experiments,  $^{19}\text{F}$  COSY correlation spectroscopy is probably the 2D  $^{19}\text{F}$  NMR technique most frequently encountered, mainly because of through space couplings that can make it otherwise difficult to infer definitive structural information from the presence or magnitude of observed correlations. It has been found to be particularly useful in the analysis of fluoropolymers.

Homonuclear  $^{19}\text{F}$ -TOCSY and  $^{19}\text{F}$ -NOESY experiments are utilized much less frequently than  $^{19}\text{F}$ -COSY, but as discussed in the Battiste and Newmark review,<sup>23</sup> they are very much underutilized experiments, which when implemented can provide unique structural and particularly stereochemical information.

For compounds that contain a limited number of fluorine atoms, heteronuclear correlation spectroscopy experiments such as  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HETCOR and  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  heteronuclear Overhauser enhancement spectroscopy (HOESY) can provide considerable assistance distinguishing structural isomers and diastereomers as well as for conformational analysis. HOESY experiments have been frequently used for conformational analysis of biomolecules containing fluorine labels.<sup>18</sup>

As an example of the kind of structural information that can be obtained by multidimensional NMR of fluorinated compounds, Ernst and Ibrom have, through a combination of heteronuclear 2D techniques been able to assign all sixteen carbons and all aromatic protons, but was not able to establish unambiguous syn/anti assignments for the bridge  $\text{CH}_2$  groups of 4-fluoro-[2.2]paracyclophane (**F-PCP**), and he was also able to distinguish the pseudo-gem-, -ortho-, -meta-, and -para isomers (**F2-PCP**) and similarly able to assign all carbons and protons of these isomers, except for the syn/anti protons of the  $\text{CH}_2$  bridge carbons (Scheme 2.17).<sup>24</sup> More recently, Ghiviriga has been able to assign all fluorine and proton chemical shifts and coupling constants for mono- and di-fluorine ring-substituted octafluoro[2.2]paracyclophanes (**F-AF4** and **F2-AF4**)<sup>25</sup>

**Scheme 2.17**



## REFERENCES

1. Brey, W. S.; Brey, M. L. In *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*; Grant, D. M., Harris, R. K., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, **1996**; Vol. 3, 2063–2071.
2. Gribble, G. W.; Keavy, D. J.; Olson, E. R.; Rae, I. D.; Staffa, A.; Herr, T. E.; Ferrara, M. B.; Contreras, R. H. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 422–432.
3. Williamson, K. L.; Hsu, Y.-F. L.; Hall, F. H.; Swager, S.; Coulter, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6717–6722.
4. Gribble, G. W.; Douglas, J. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5764–5765.
5. Mallory, F. B.; Mallory, C. W.; Butler, K. E.; Lewis, M. B.; Xia, A. Q.; Luzik, E. D., Jr.; Fedenburgh, L. E.; Ramanjulu, M. M.; Van, Q. N.; Francel, M. M.; Freed, D. A.; Wray, C. C.; Hann, C.; Nerz-Stormes, M.; Carroll, P. J.; Chirlian, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4108–4116.
6. Mallory, F. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7747–7752.
7. Gribble, G. W.; Kelly, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2475–2478.
8. Ernst, L.; Ibrom, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1881–1882.
9. Lambert, J. B.; Mazzola, E. P. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; Pearson Education, Inc.: Upper Saddle River, **2004**, 341 p.
10. O'Hagan, D.; Rzepa, H. S.; Schuler, M.; Slawin, A. M. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, 19–31.
11. The assistance of Prof. David O'Hagan and Dr. Tomas Lebl of the University of St. Andrews, UK in providing this spectrum of *meso*-1,2-difluoro-1,2-diphenylethane is very much appreciated.
12. Abraham, R. T.; Loftus, P. *Tetrahedron* **1977**, 33, 1227–1234.
13. Irig, A. M.; Smith, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 34–41.
14. Foris, A. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 386–398.
15. Weigert, F. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2361–2369.
16. Osten, H. J.; Jameson, C. J.; Craig, N. C. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83, 5434–5441.
17. Gerig, J. T. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1994**, 26, 293.
18. Gakh, Y. G.; Gakh, A. A.; Gronenborn, A. M. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 551–558.
19. Cobb, S. L.; Murphy, C. D. *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 132–143.
20. Berkowitz, D. B.; Karukurichi, K. R.; de la Salud-Bea, R.; Nelson, D. L.; McCune, C. D. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 731–742.
21. Shuker, S. B.; Hajduk, P. J.; Meadows, R. P.; Fesik, S. W. *Science* **1996**, 274, 1531–1534.
22. Dalvit, C. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2007**, 51, 243–271.
23. Battiste, J.; Newmark, R. A. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2006**, 48, 1–23.
24. Ernst, L.; Ibrom, K. *Magn. Res. Chem.* **1997**, 35, 868–876.
25. Ghiviriga, I.; Dulong, F.; Dolbier, W. R., Jr. *Magn. Res. Chem.* **2009**, 47, 313–321.

## CHAPTER 3

---

# THE SINGLE FLUORINE SUBSTITUENT

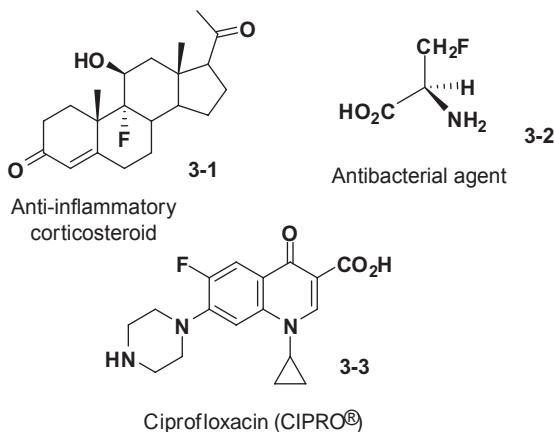
---

### 3.1. INTRODUCTION

The biological activity of a compound can often be affected dramatically by the presence of even a single fluorine substituent that is placed in a particular position within the molecule. There are diverse reasons for this, which have been discussed briefly in the preface and introduction of this book. A few illustrative examples of bioactive compounds containing a *single fluorine substituent* are given in Fig. 3.1. These include what is probably the first example of enhanced bioactivity due to fluorine substitution, that of the corticosteroid **3-1** below wherein Fried discovered, in 1954, that the enhanced acidity of the fluorohydrin enhanced the activity of the compound.<sup>1</sup> Also pictured are the antibacterial  $\beta$ -fluoro amino acid, FA (**3-2**), which acts as a suicide substrate enzyme inactivator, and the well-known anti-anthrax drug, CIPRO (**3-3**).

The information and examples presented in this chapter should enable the reader to predict chemical shift and coupling constant values for a single fluorine substituent in virtually any possible environment in which it might be encountered.





**FIGURE 3.1.** Examples of bioactive compounds containing a single fluorine substituent

### 3.1.1. Chemical Shifts—General Considerations

As indicated in Chapter 2, the single fluorine substituent has an extremely broad range of observed chemical shifts, which include sulfonyl fluorides and acyl fluorides absorbing downfield in the region of +40 and +25 ppm, respectively, all the way up to fluoromethyltrimethylsilane, with its signal far upfield at  $-277$  ppm.

Even within the different classes of compounds bearing the fluorine substituent, the ranges of chemical shifts are still quite large, but there are predictable trends, both within each class and connecting the different classes of compounds. For example, the range of chemical shifts for a single fluorine within a saturated hydrocarbon is  $-130$  to the value of  $-272$  ppm observed for methyl fluoride. Primary fluorides absorb at the higher field (more negative) end, and tertiary fluorides absorb at the lower field end of the range. Single vinylic and aromatic fluorines absorb at an even lower field, within the range of  $-95$  to  $-130$  ppm.

### 3.1.2. Spin–Spin Coupling Constants—General Considerations

It will also be seen that spin–spin coupling constants between fluorine and hydrogen as well as between fluorine and fluorine, and between fluorine and carbon are quite predictable and thus useful in detailed structure characterization. Compounds containing a single fluorine substituent exhibit the largest three-bond vicinal F–H coupling among saturated hydrofluorocarbon systems, such coupling constants ranging from 21 to 27 Hz. However, their two-bond F–H coupling constants

(47–51 Hz) are smaller than the 56–58 Hz coupling constants exhibited in  $\text{CF}_2\text{H}$  groups.

The one-bond  $\text{F}-\text{C}$  coupling constants observed for  $-\text{CH}_2\text{F}$  and  $-\text{CHF}-$  groups, which are generally in the 162 to 170 Hz range, are also much smaller than the 234 to 250 Hz coupling exhibited by  $-\text{CF}_2\text{H}$  or  $-\text{CF}_2-$  groups or the 275 to 285 Hz coupling observed for  $\text{CF}_3$  groups. However, both the monofluoro- and the difluoromethyl  $\text{F}-\text{C}$  coupling constants will increase significantly when the carbon is also bound to other electronegative substituents. For example, note the large difference between the one-bond  $\text{F}-\text{C}$  coupling constant of methyl fluoromethyl ether compared to that of 1-fluorobutane (219 vs. 165 Hz).

## 3.2. SATURATED HYDROCARBONS<sup>2,3</sup>

Among the large group of compounds represented as monofluoroalkanes, primary fluorine substituents are the most shielded, with the rule governing relative chemical shifts being quite simple:

Shielding of alkyl fluorides:  $\text{CH}_3 > 1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$

Range of chemical shifts:  $-272 \rightarrow -130$  ppm

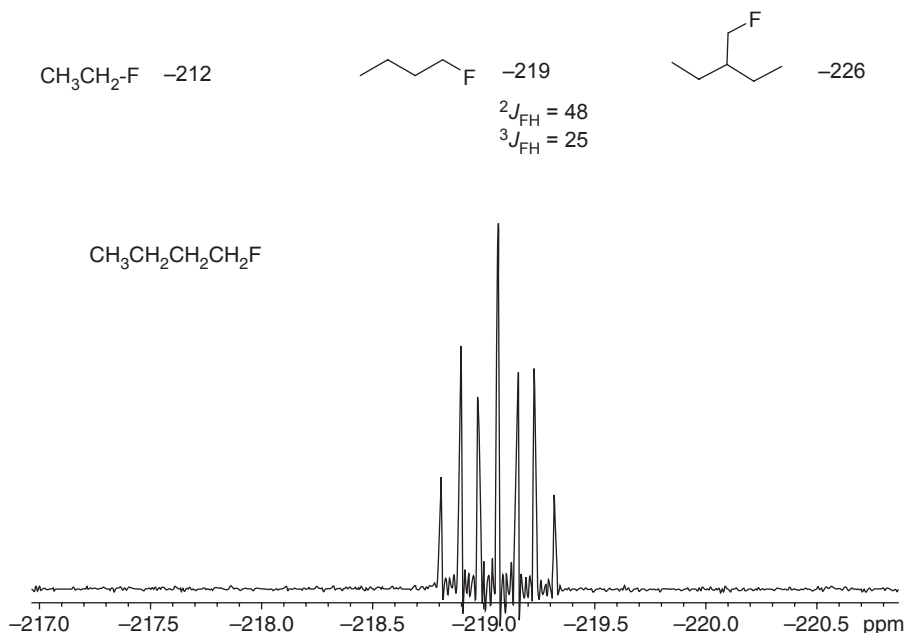
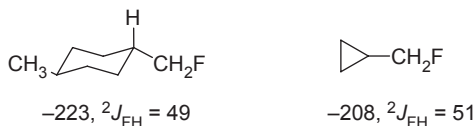
This trend is consistent with the trends for both proton and carbon chemical shifts, with the proton on the most highly substituted carbon, and the carbon with the most alkyl substituents being the most highly deshielded.

A corollary rule is that branching at either the  $\beta$ - or  $\gamma$ -position gives rise to increased *shielding* of  $1^\circ$ ,  $2^\circ$ , or  $3^\circ$  fluorine nuclei.

### 3.2.1. Primary Alkyl Fluorides

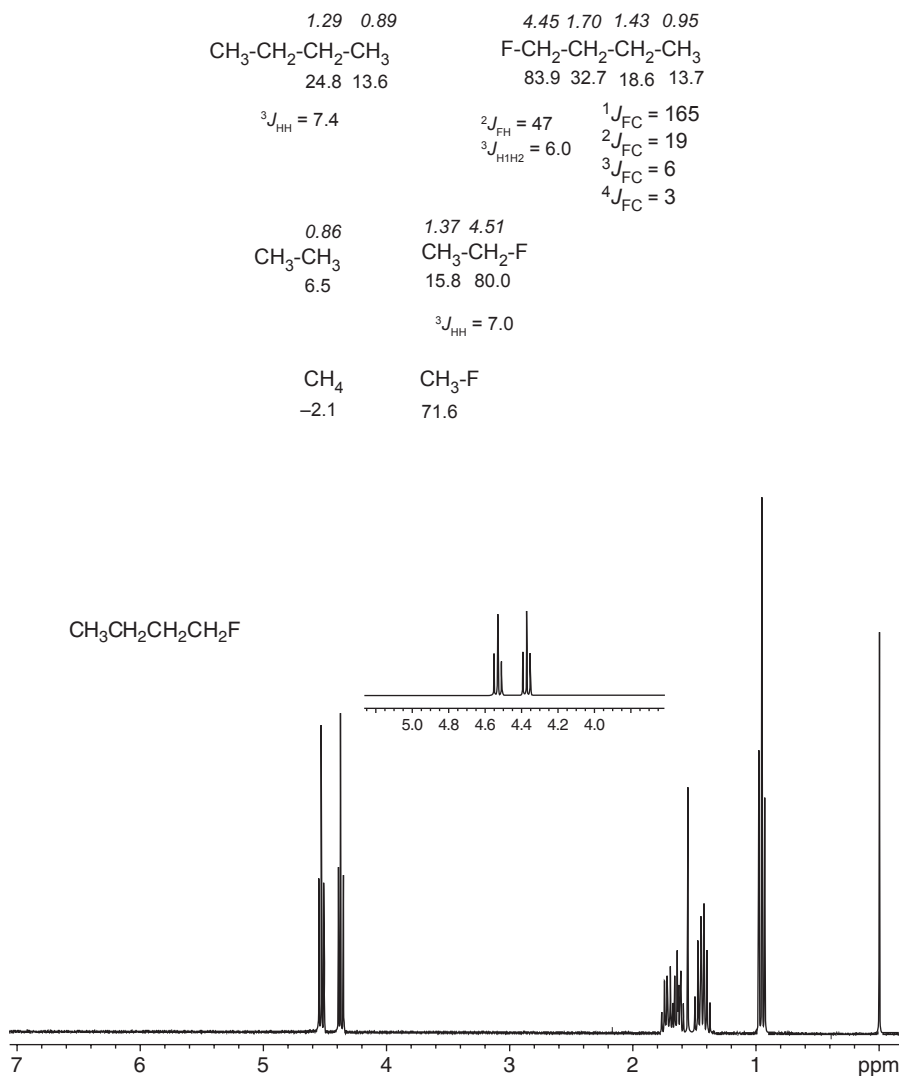
The typical chemical shift for primary  $n$ -alkyl fluorides is  $-219$ , but the values for primary alkyl fluorides vary between  $-212$  for ethyl fluoride and  $-226$  for 2-ethyl-1-fluorobutane (Scheme 3.1). As mentioned above, alkyl branching leads to shielding of fluorine nuclei.

The coupling constants given below are typical two- and three-bond  $\text{H}-\text{F}$  values for such systems, with the range of two-bond  $\text{F}-\text{H}$  coupling being about 47–49 Hz and that for the three-bond  $\text{F}-\text{H}$  coupling being 21–27 Hz. Since the value of the three-bond  $\text{H}-\text{F}$  coupling constant is approximately half that of the two-bond  $\text{H}-\text{F}$  coupling constant, the net result is that the fluorine signal for an  $n$ -alkyl fluoride generally has the appearance of a septet, as is exemplified for  $n$ -butyl fluoride in Fig. 3.2.

**Scheme 3.1****FIGURE 3.2.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1-fluorobutane**Scheme 3.2**

When  $\text{CH}_2\text{F}$  is a substituent on most alicyclic rings, such as a cyclohexane ring, the  $^{19}\text{F}$  chemical shift of this group is not significantly altered from that of an acyclic system (Scheme 3.2). On the other hand, when it is attached to a cyclopropane ring, a unique deshielding influence is observed.

**3.2.1.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** The examples in Scheme 3.3 provide insight into expected proton and carbon chemical shift and coupling constant data for primary alkyl fluorides. It can be seen that the influence on both proton and carbon chemical shifts diminishes rapidly as one moves away from the site of fluorine substitution.

**Scheme 3.3****FIGURE 3.3.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 1-fluorobutane

Here, and continuing throughout the text, proton chemical shifts will be *italicized* in order to distinguish them from carbon and fluorine chemical shifts.

Figure 3.3 provides a typical example of a proton spectrum of an *n*-alkyl fluoride. In this spectrum, one can clearly see the doublet signals resulting from the large two-bond F—H coupling (47 Hz), which are

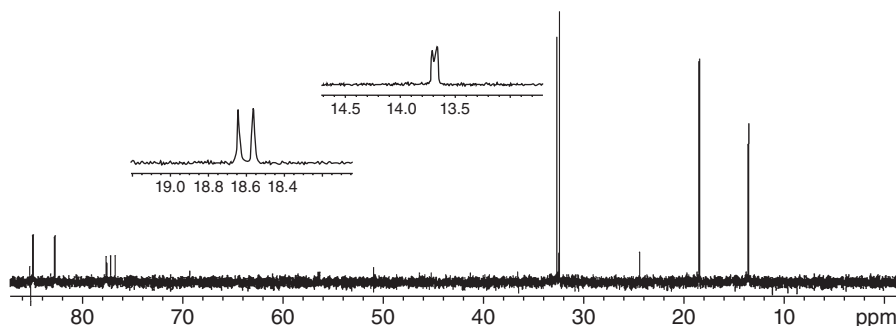
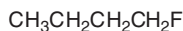


FIGURE 3.4.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1-fluorobutane

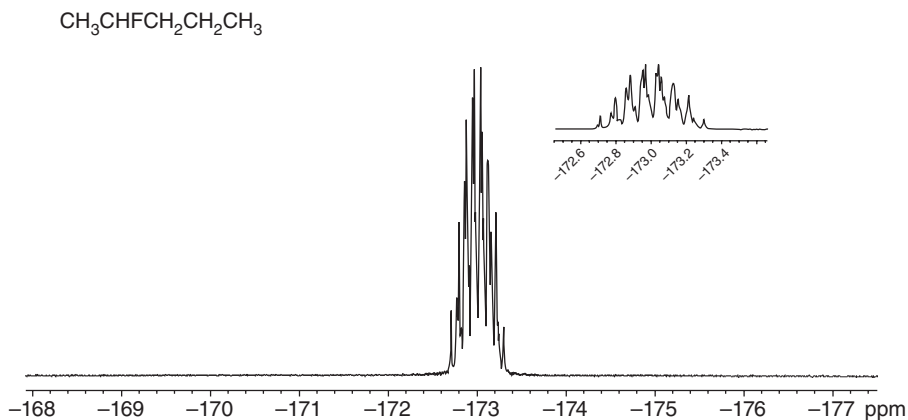
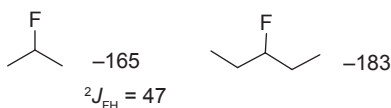
themselves split into triplets by the much smaller (6 Hz) three-bond H–H coupling. Chemical shift and coupling constant details for this spectrum are as follows:  $\delta$  0.95 (*t*,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 3H), 1.43 (sextet,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 2H), 1.70 (*d*, pent,  $^3J_{\text{FH}} = 25$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz, 2H), 4.45 (*t*,  $^2J_{\text{HF}} = 47$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz, 2H).

Figure 3.4 provides the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1-fluorobutane, again a typical spectrum of an *n*-alkyl fluoride. Examining this spectrum allows one to readily distinguish each carbon with respect to its location relative to the fluorine substituent. This can be accomplished not only by comparison of their chemical shifts, but even more definitively by comparing their F–C coupling constants. In the spectrum, one sees the large (165 Hz) one-bond coupling of the signal at 83.89 ppm, the much smaller (19 Hz) two-bond F–C coupling of the signal at 32.68 ppm, the yet smaller (6.0 Hz) three-bond coupling of the signal at 18.61 ppm, and the still evident 3.1 Hz four-bond coupling constant for the highest field signal at 13.69 ppm. (The multiplet at  $\sim 77.2$  ppm in most  $^{13}\text{C}$  spectra printed in this book derives from the solvent,  $\text{CDCl}_3$ . In those few cases where benzene- $d_6$  is used, the resultant multiplet will be seen at 126.3 ppm.)

### 3.2.2. Secondary Alkyl Fluorides

Secondary alkyl fluorides exhibit a downfield (deshielding) shift of about +35 ppm from their primary analogues, their fluorines typically absorbing at about  $-183$  ppm (Scheme 3.4), and such fluorines will also experience the usual considerable shielding as a result of branching.

What one can see from examining the fluorine spectrum of the typical secondary fluoride, 2-fluoropentane, in Fig. 3.5, is that because

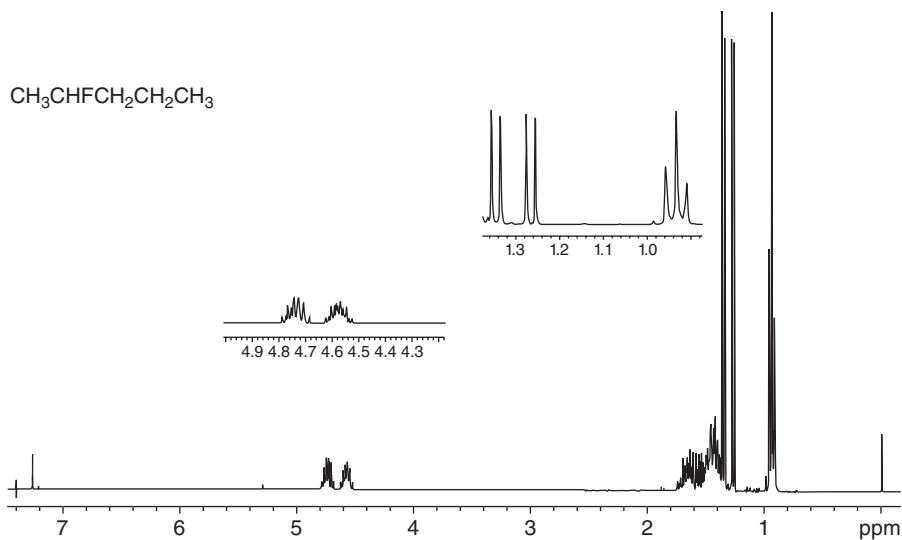
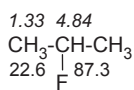
**Scheme 3.4****FIGURE 3.5.**  $^{19}\text{F}$  NMR of 2-fluoropentane

of the relatively large (20–25 Hz) three-bond H–F coupling to the vicinal hydrogens, one cannot readily distinguish the doublet of 47 Hz deriving from the two-bond H–F coupling within the multiplet at  $-173$  ppm. The net result is the multiplet seen in Fig. 3.5. The doublet due to the 47-Hz coupling is much more clearly seen in the proton spectrum (seen in Fig. 3.6) because the potentially complicating three-bond H–H coupling constants are much smaller (6–7 Hz).

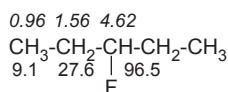
**3.2.2.1. Characteristic  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** The examples in Scheme 3.5 provide insight into expected proton and carbon chemical shift and coupling constant data for secondary alkyl fluorides.

As mentioned above, the doublet due to the large (48 Hz) two-bond F–H coupling constant can easily be seen in the proton spectrum of 2-fluoropentane (Fig. 3.6). Note also the nice doublet of doublets centered at 1.31 ppm ( $^3J_{\text{FH}} = 24$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6$  Hz) deriving from the C-1 methyl group, which exemplifies the significant difference in magnitude between typical three-bond F–H and three-bond H–H coupling constants.

Figure 3.7 provides a typical  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of a secondary fluoroalkane, that of 2-fluoropentane. In it, one can detect coupling to the fluorine substituent at all carbons except C-5.

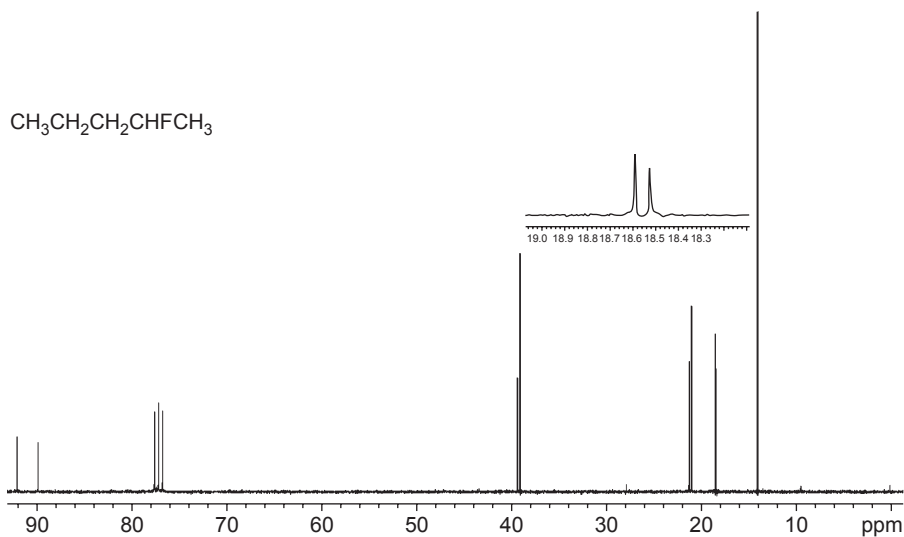
FIGURE 3.6.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 2-fluoropentane**Scheme 3.5**

$$^3J_{\text{HH}} = 7.3$$



$$^3J_{\text{HH}} = 7.3$$

$$^2J_{\text{FH}} = 49$$

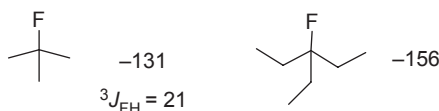
FIGURE 3.7.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 2-fluoropentane

The specific chemical shift and coupling constant data for 2-fluoropentane is as follows:  $\delta$  14.11 (s, C-5), 18.56 (d,  $^3J_{\text{FC}} = 5.1$  Hz, C-4), 21.20 (d,  $^2J_{\text{FC}} = 22.3$  Hz, C-1), 39.24 (d,  $^2J_{\text{FC}} = 20.4$  Hz, C-3), 91.0 (d,  $^1J_{\text{FC}} = 164$  Hz, C-2).

### 3.2.3. Tertiary Alkyl Fluorides

Tertiary alkyl fluorides exhibit an additional downfield shift of about +25 ppm, which is also very sensitive to branching as seen in Scheme 3.6. The fluorine spectrum for *t*-butyl fluoride is shown in Fig. 3.8. The signal at -131 ppm is split into 10 peaks with a three-bond H-F coupling constant of 21 Hz.

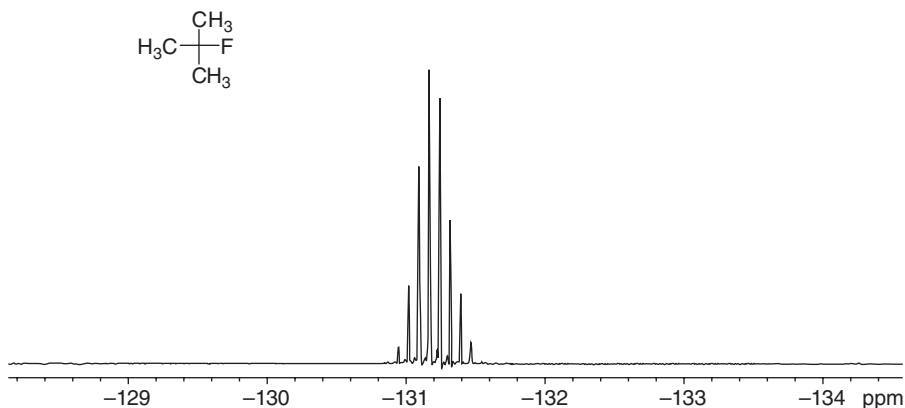
**Scheme 3.6**



**3.2.3.1. Characteristic  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** The examples in Scheme 3.7 provide relevant proton and carbon chemical shift data.

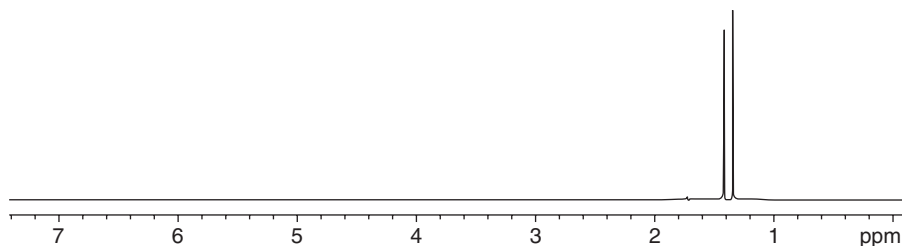
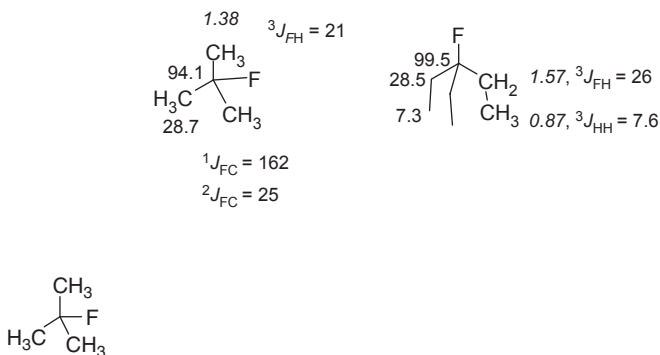
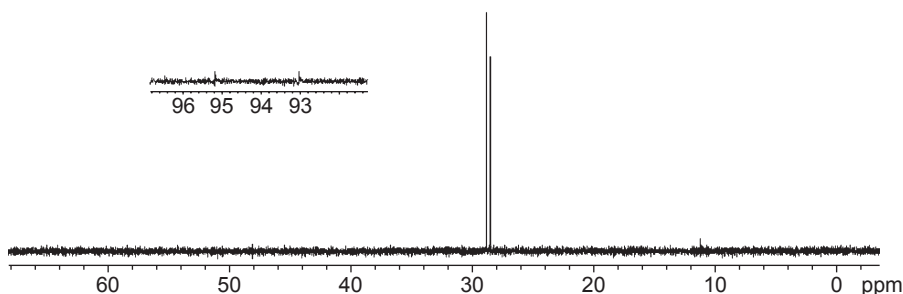
The proton and carbon spectra for *t*-butyl fluoride are provided in Figs. 3.9 and 3.10.

The proton spectrum consists of a doublet at  $\delta$  1.38 ( $^3J_{\text{FH}} = 21$ ), whereas the carbon spectrum exhibits a doublet at 28.7 ppm with  $^2J_{\text{FC}} = 25$  Hz along with a much weaker doublet at 94.1 ppm ( $^1J_{\text{FC}} = 162$  Hz).



**FIGURE 3.8.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of *t*-butyl fluoride



**Scheme 3.7****FIGURE 3.9.**  $^1H$  NMR spectrum of *t*-butyl fluoride**FIGURE 3.10.**  $^{13}C$  NMR spectrum of *t*-butyl fluoride

A comment about the carbon NMR spectrum of *t*-butyl fluoride is appropriate. Because of the signal weakness of carbons such as the tertiary carbon of *t*-butyl fluoride, which bear fluorine but no hydrogens, many published tabulations of  $^{13}C$  spectra of compounds that contain such structural features fail to report these crucial signals. They can easily be missed, especially if you do not know what you are looking

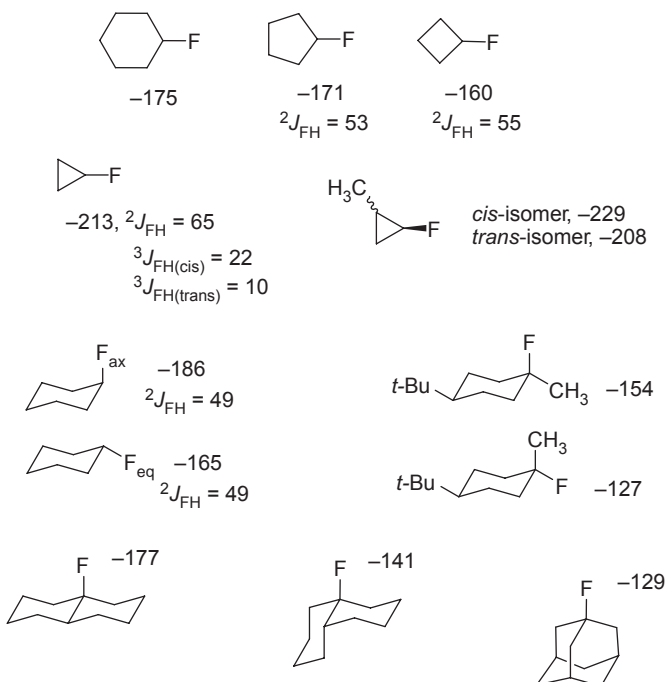
for. Even with relatively concentrated samples, it is usually necessary to run such spectra overnight in order to accumulate sufficient FT data to see these weak signals.

### 3.2.4. Cyclic Alkyl Fluorides

Fluorocycloalkanes exhibit a small downfield (+) trend in chemical shifts in going from six- to five- to four-membered rings, but cyclopropanes are unique in exhibiting a strong *upfield* shift, with fluorocyclopropanes having by far the most highly shielded secondary fluorine at  $-213$  ppm (Scheme 3.8). Notice that a *cis* methyl group on 1-fluoro-2-methylcyclopropane *shields* the fluorine as compared to the fluorine of the *trans*-isomer, an observation that is consistent with the “branching principle,” whereby branching at the  $\beta$ -position leads to shielding of fluorine substituents.

Looking more closely at fluorocyclohexane systems, it has been observed that a fluorine substituent in the axial position is much more highly shielded than one in the equatorial position. Of course,

**Scheme 3.8**



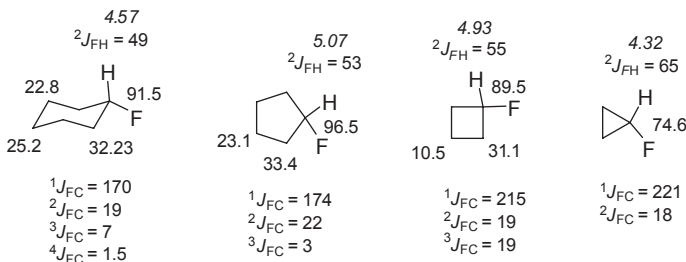
ordinarily one will observe a single, time-averaged  $^{19}\text{F}$  signal for fluorocyclohexanes because of the relatively fast interconversion of the two chair conformations. A chemical shift of  $-171$  (broad singlet) has been reported for dynamically equilibrated fluorocyclohexane at room temperature (see Chapter 4 for more details about the conformational dynamics of fluorocyclohexane systems).

In going from a secondary to a tertiary cycloalkyl fluoride, one observes the usual deshielding effect as is exemplified by the isomeric 1-fluoro-1-methyl-4-*t*-butylcyclohexanes. Of course, these two isomers exist essentially in the single conformation given, because of the presence of the 4-*t*-butyl substituent.

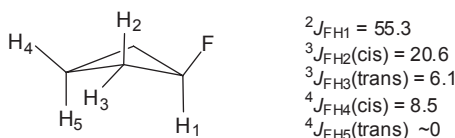
The chemical shift differences observed for these 1-fluoro-1-methyl-*t*-butylcyclohexanes, the *cis*- and *trans*-9-fluorodecalins, and for 1-fluoroadamantane provide insight regarding the significant influence of conformation upon fluorine chemical shifts in fluorocyclohexanes. The relative chemical shifts of these various cyclohexyl fluorides can be rationalized simply on the basis of what is commonly known as an anomeric effect. That is, a vicinal hydrogen that is rigidly anti to a fluorine substituent will exhibit an “anomeric” double bond/no bond resonance (or  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ) interaction, which will lead to relative *shielding* of the fluorine as compared to situations where the fluorine does not have the anti-hydrogen. Consistent with this explanation is the fact that the highly shielded fluorine of *trans*-9-fluorodecalin has three anti-hydrogens, whereas that of the *cis*-isomer has but one. Likewise the fluorine of *cis*-1-fluoro-*trans*-1-methyl-4-*t*-butylcyclohexanes has two antihydrogens, whereas the other isomer has zero. 1-Fluoroadamantane also has zero hydrogens anti to its fluorine. Moreover, the absolute values for all of these chemical shifts of tertiary cyclohexyl fluorides can be directly correlated with the relative number of antihydrogens present: three =  $-177$ , two =  $-154$ , one =  $-141$ , and zero =  $-127$  and  $-129$  ppm.

It should also be noted that the geminal H–F ( $^2J_{\text{HF}}$ ) coupling constants, although normal for cyclohexyl fluorides ( $\sim 49$  Hz), become progressively larger with smaller ring size (cyclopentyl fluoride, 53 Hz; cyclobutyl fluoride, 55 Hz), culminating in the characteristically large value ( $\sim 65$  Hz) for cyclopropylfluoride. Such increase is consistent with the presumed increase in the s-character of the carbon orbital used to bond to fluorine in the series.

**3.2.4.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** Pertinent proton and carbon NMR data, in addition to those given above, are provided in Scheme 3.9. Again, the increase in one-bond F–C coupling constant observed in the

**Scheme 3.9**

H-F Coupling constants in cyclobutyl fluoride



series, with that for cyclopropyl fluoride being the largest, is noteworthy and is again consistent with the degree of s-character in the F—C bond. A review of  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of fluorinated cyclopropanes has recently been published.<sup>1</sup>

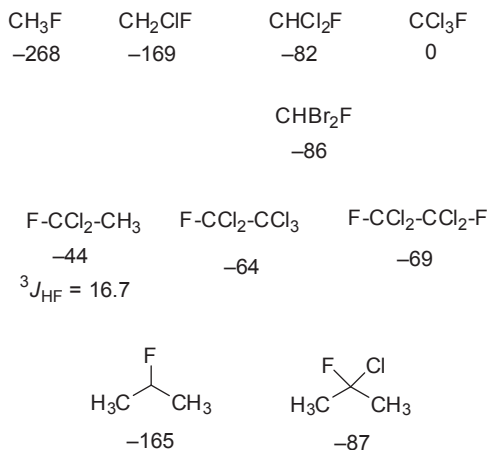
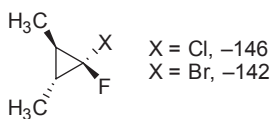
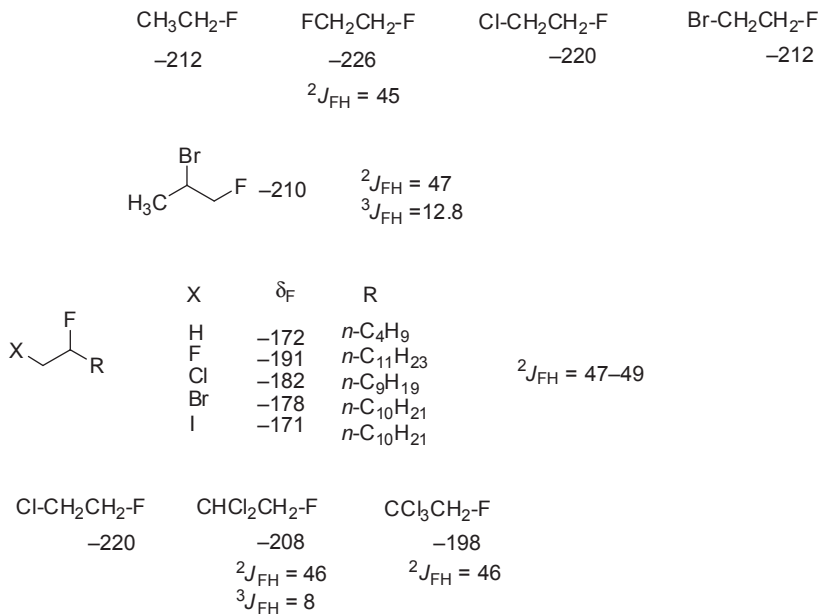
### 3.3. INFLUENCE OF SUBSTITUENTS/FUNCTIONAL GROUPS

Electronegative substituents, such as halogens and ether functions, deshield fluorine nuclei when they are bound *directly* to the carbon bearing the fluorine substituent. However, these same halogen, ether, and alcohol substituents, as well as similarly electronegative carbonyl functions, when positioned  $\beta$  to the fluorine substituent, generally give rise to a *shielding* effect on a fluorine nucleus.

#### 3.3.1. Halogen Substitution<sup>2</sup>

Substitution of a halogen on the *same carbon* as that bearing the fluorine substituent gives rise to dramatic incremental deshielding effects (Scheme 3.10).

The deshielding effects of chlorine and bromine appear to be similar, with the chlorine having a greater deshielding influence in the methane examples above but a smaller influence in the cyclopropane example in Scheme 3.11.

**Scheme 3.10****Scheme 3.11****Scheme 3.12**

A halogen substituent at the  $\beta$ -position to a fluorine generally gives rise to *shielding* of the fluorine nucleus (Scheme 3.12), with fluorine providing the greatest shielding influence and iodine having virtually no effect. Interestingly, the addition of second and third  $\beta$ -chlorine substituents leads to progressive *deshielding*.

**3.3.1.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data for Halofluoroalkanes.** Scheme 3.13 provides some pertinent proton and carbon chemical shift and coupling constant data for fluorochloro- and fluorobromomethanes, whereas Scheme 3.14 contains relevant data for some typical halo fluoroalkanes. There does not appear to be anything unusual going on here.

**Scheme 3.13**

|                         |                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 5.93                    | 7.97                    | 8.32                    |
| $\text{CH}_2\text{ClF}$ | $\text{CHCl}_2\text{F}$ | $\text{CHBr}_2\text{F}$ |
| $^2J_{\text{FH}} = 49$  | $^2J_{\text{FH}} = 54$  | $^2J_{\text{FH}} = 50$  |

**Scheme 3.14**

| <div><div><div></div><div>2</div><div>1</div></div><div>X-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F</div></div> |                 |                 |                              |                              |                              |
|---|-----------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| X   | δ <sub>H1</sub> | δ <sub>H2</sub> | <sup>2</sup> J <sub>HF</sub> | <sup>3</sup> J <sub>HF</sub> | <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> |
| Cl  | 4.58            | 3.67            | 47                           | 23                           | 5.7                          |
| Br  | 4.61            | 3.49            | 46                           | 18                           | 4.9                          |
| I   | 3.88            | 2.54            | 47                           | 19                           | 6.7                          |

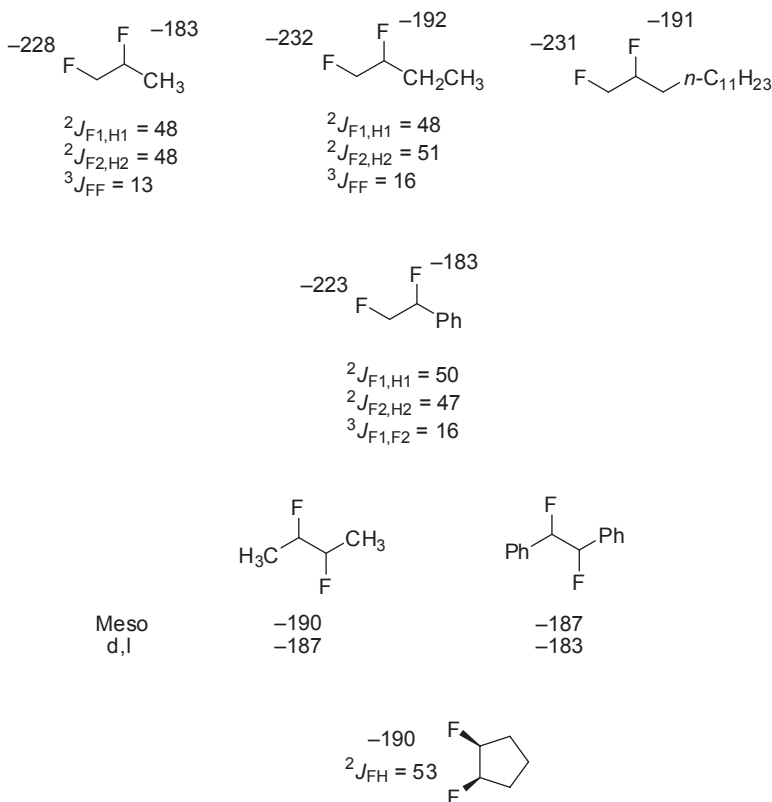
|   |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|
| I-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -F<br>1.2   82.7<br><sup>1</sup> J <sub>FC</sub> = 174<br><sup>2</sup> J <sub>FC</sub> = 22  | Br-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -F<br>3.55      4.56<br><sup>2</sup> J <sub>HF</sub> = 47<br><sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 5.7 |  | I-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -F<br>1.0   33.9   83.0<br><sup>1</sup> J <sub>FC</sub> = 167<br><sup>2</sup> J <sub>FC</sub> = 20<br><sup>3</sup> J <sub>FC</sub> = 5.7 |  |  |
|   |  |  | <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.9 <sup>3</sup> J <sub>HF</sub> = 26 <sup>2</sup> J <sub>HF</sub> = 47<br><sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 6.9 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 5.3              |  |  |
|   |  |  | <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 7.5 <sup>2</sup> J <sub>HF</sub> = 48 <sup>3</sup> J <sub>HF</sub> = 20<br>0.97   1.75   4.54   3.45 <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 5.3                       |  |  |
| CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -Br<br><sup>3</sup> J <sub>FC</sub> = 5.1   8.9   26.4 <sup>1</sup> F   33.5 <sup>2</sup> J <sub>FC</sub> = 25<br><sup>2</sup> J <sub>FC</sub> = 20   93.1<br><sup>1</sup> J <sub>FC</sub> = 176 |  |  |  |  |  |

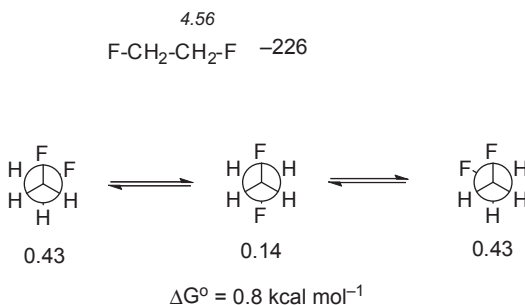
**3.3.1.2. Vicinal Fluorine Substituents.** The examples provided in Scheme 3.15 exemplify the specific effect of vicinal fluorine substituents on both chemical shift and upon spin–spin coupling constants. As indicated in Section 3.3.1 (Scheme 3.12) each of the fluorines is somewhat shielded by the presence of the other.

For the aforementioned examples, vicinal F–F coupling constants are in the vicinity of 15 Hz, whereas, as will be seen in Scheme 3.16, the vicinal F–H coupling constants are larger, generally in the range of 20–25 Hz.

In the case of a number of vicinal difluoro systems, such as 2,3-difluoro-2,3-diphenylethane or 2,3-difluorosuccinic acid derivatives, the coupling systems are AA'XX', which means that they will produce second-order spectra (see Chapter 2, Section 2.3.5). A case in point is the fluorine and proton spectra of 1,2-difluoroethane, which have been

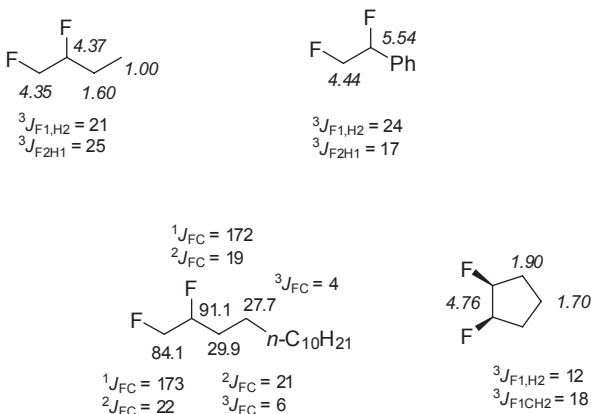
**Scheme 3.15**



**Scheme 3.16**

analyzed carefully both experimentally and computationally in order to determine details of the conformational distribution of this molecule (Scheme 3.16).<sup>3</sup> As is commonly known, the gauche conformation is preferred thermodynamically over the anti conformation.

**3.3.1.3. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of Vicinal Difluoro Systems.** Some typical examples of proton and carbon NMR data for vicinal difluoro-substituted systems are given in Scheme 3.17.

**Scheme 3.17**



**Scheme 3.18**

|                                     |                                     |  |                                    |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--|------------------------------------|
|                                     | 4.56                                | 5.92 4.46                              | 4.65                               |
| CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -F  | FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -F | F <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -F   | CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -F |
| -212                                | -226                                | -131 -239                              | -241                               |
| <sup>2</sup> J <sub>FH</sub> = 48.5 | <sup>2</sup> J <sub>FH</sub> = 45   | <sup>2</sup> J <sub>FH</sub> = 46      | <sup>2</sup> J <sub>FH</sub> = 46  |
| <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 27   | <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 17   | <sup>3</sup> J <sub>FF</sub> = 18      | <sup>3</sup> J <sub>FF</sub> = 16  |
|                                     | 5.07                                | <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 14, 7.0 | <sup>3</sup> J <sub>HF</sub> = 8.2 |
|                                     |                                     | <sup>3</sup> J <sub>HH</sub> = 3.5     |                                    |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHF | (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHF |  |                                    |
| -165                                | -214                                | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CF     | (CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CF |
| <sup>2</sup> J <sub>FH</sub> = 47   | <sup>2</sup> J <sub>FH</sub> = 44   | -131                                   | -188                               |
|                                     | <sup>3</sup> J <sub>FF</sub> = 11.5 | <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 21      | <sup>3</sup> J <sub>FF</sub> = 6.1 |
|                                     | <sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 5.5  |  |                                    |

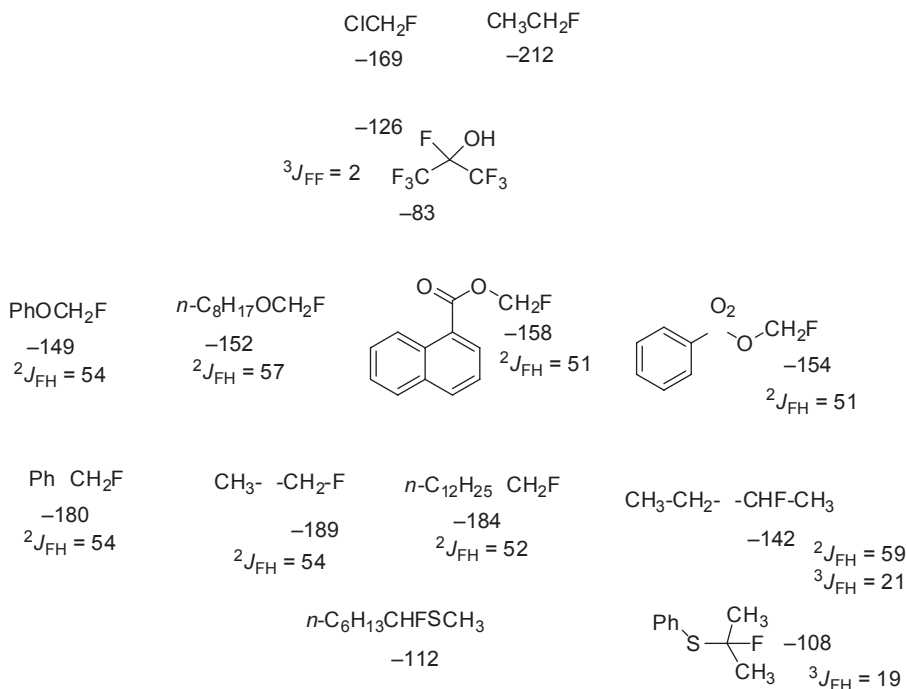
**3.3.1.4. More Heavily Fluorinated Compounds.** The series of fluorinated ethanes in Scheme 3.18 indicates that the fluorine nucleus of a CH<sub>2</sub>F group is increasingly shielded as the number of β-fluorines increases, unlike the situation observed for an increasing number of β-chlorine substituents (Scheme 3.12). Note that as one accumulates fluorines at the β-position, the three-bond H–F coupling constant becomes progressively smaller.

Replacing the hydrogens of CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>F with CF<sub>3</sub> groups gives the secondary and tertiary fluoride compounds in Scheme 3.18, which absorb at progressively lower field. However, in spite of this, the secondary and tertiary fluorine substituents of these two compounds are the *most shielded* of any secondary and tertiary fluorines.

A few pertinent proton chemical shifts are also provided in the aforementioned scheme.

### 3.3.2. Alcohol, Ether, Ester, Sulfide, and Sulfone Groups

Compounds with fluorines bound directly to a carbon bearing a hydroxy group are generally very unstable, although there are exceptions. Hexafluoroacetone and hexafluorocyclobutanone both add HF to form stable α-fluoroalcohols, which release HF quickly in water to form the respective hydrates. The stability of these alcohols derives simply from the relative *instability* of the respective perfluoroketones. Fluorine NMR data for the one example available are provided in Scheme 3.19. Its chemical shift is obviously also influenced significantly by the six β-fluorines.

**Scheme 3.19**

An ether oxygen bound directly to a  $\text{CH}_2\text{F}$  group, as in a fluoromethyl ether, deshields the fluorine more than does a chlorine substituent (Scheme 3.19).

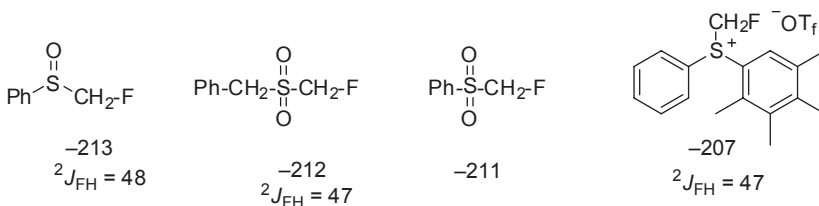
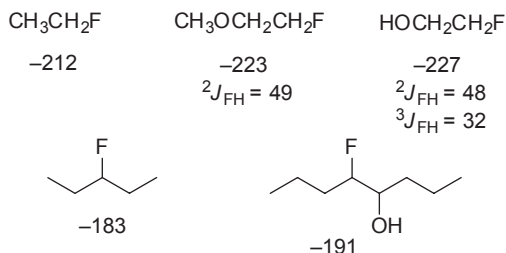
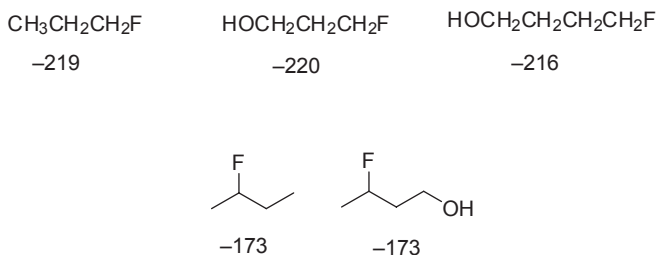
Similar sulfur substitution, as in a fluoromethyl sulfide, also leads to deshielding, but somewhat less than for the analogous ether.

Again, secondary fluorides are deshielded considerably compared to the primary systems, with tertiary fluorides even more so.

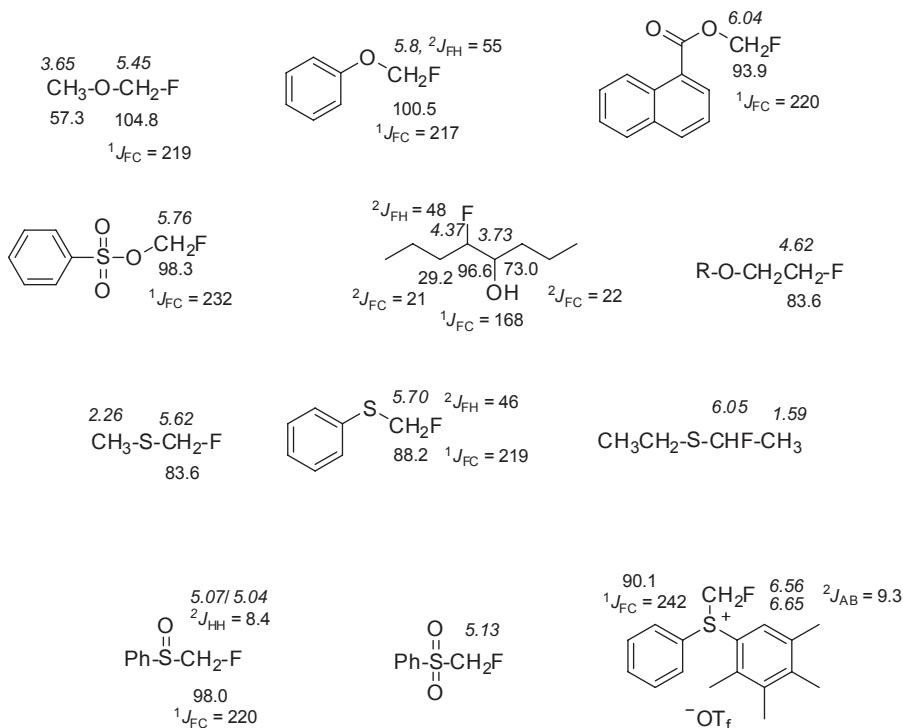
Sulfones and sulfoxides bearing a  $\text{CH}_2\text{F}$  group have similar fluorine chemical shifts and are quite shielded relative to their unoxidized sulfide analogues. A  $\text{CH}_2\text{F}$  group attached to a sulfonium sulfur is slightly deshielded relative to sulfoxides and sulfones (Scheme 3.20).

As was the case when one added a  $\beta$ -fluorine substituent, placement of an ether or alcohol functionality  $\beta$  to a fluorine substituent leads to modest shielding (Scheme 3.21).

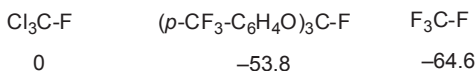
A hydroxyl group one or two carbons further removed,  $\gamma$  or  $\delta$  to the fluorine substituent, does not influence the fluorine chemical shift significantly (Scheme 3.22). In the case of a secondary system, the fluorine is also unaffected by a  $\gamma$ -hydroxy substituent.

**Scheme 3.20****Scheme 3.21****Scheme 3.22**

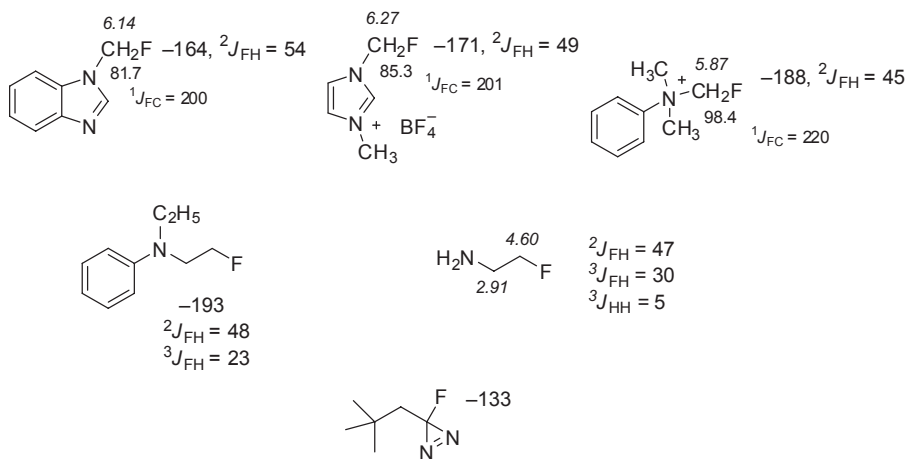
**3.3.2.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** The examples in Scheme 3.23 provide characteristic proton and carbon chemical shift and coupling constant data for fluorinated alcohols, ethers, thioethers, sulfoxides, and sulfones. An ether substituent serves to deshield the carbon of a  $\text{CH}_2\text{F}$  by about 20ppm. This can be compared to the 40-ppm deshielding generally observed in a nonfluorinated ether system. Thus, the fluorine substituent seems to have a damping effect on the usual effects of other substituents.

**Scheme 3.23**

**3.3.2.2. Multiple  $\alpha$ -Ether Substituents.** There are few examples of such compounds. Three phenoxy substituents do not deshield a C–F fluorine as much as three chlorine substituents, but a little more than three additional F substituents (Scheme 3.24).

**Scheme 3.24****3.3.3. Amino and Ammonium Groups**

There are no  $\alpha$ -amino fluorides because of the reactivity of this functional combination, and for the same reason, there are few  $\beta$ -amino fluorides. However, when attached to the less reactive nitrogen of a

**Scheme 3.25**

benzimidazole, the  $CH_2F$  group is much more stable (Scheme 3.25). Note that when attached to a partially positive nitrogen, as in an imidazolium compound, or a fully positive ammonium nitrogen, the respective fluorines become progressively more shielded.

Available *carbon and proton* data are also provided for these compounds in the same scheme.

The example of the  $\beta$ -fluoroamine given in this scheme indicates that, unlike the effect of a halogen or an alcohol or ether function, a  $\beta$ -amino substituent acts to deshield fluorine.

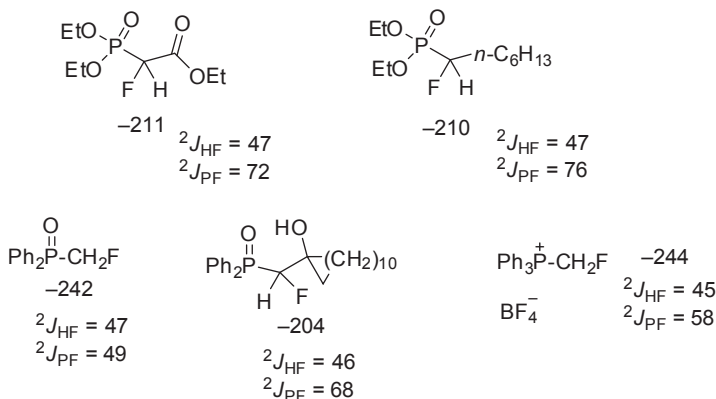
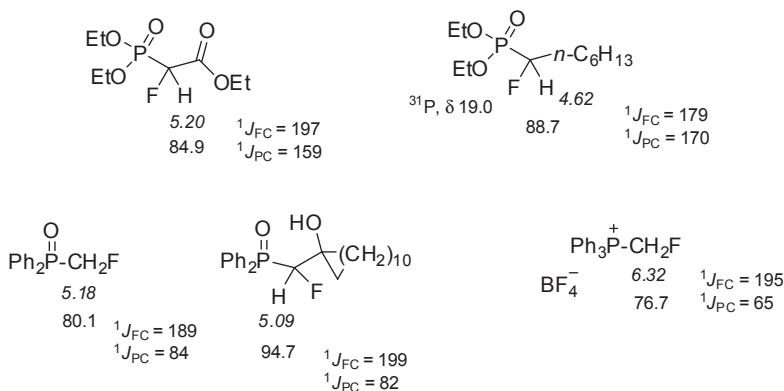
An example of a fluorodiazirene is also provided.

### 3.3.4. Phosphorous Compounds

There do not appear to be any simple phosphines that bear a  $CH_2F$  group. However, fluorine NMR spectra of phosphonates, phosphane oxides, and phosphonium compounds with  $CH_2F$  and  $-CHF-$  bound to phosphorous have been reported. Examples are given in Scheme 3.26, including spectral data for the useful Horner–Wadsworth–Emmons reagent, triethyl 2-fluoro-2-phosphonoacetate.

The fluoromethyl phosphonium compound is unique. Analogous  $CHF_2$  or  $CF_3$  phosphonium compounds do not appear to have been reported.

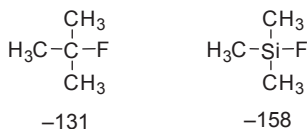
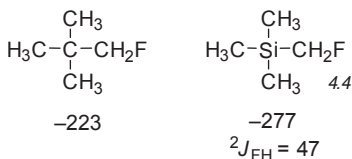
**3.3.4.1. Proton and Carbon Spectra.** Proton and carbon NMR data, including  $^{31}P$  chemical shift and P–C coupling constants for the above compounds are given in Scheme 3.27.

**Scheme 3.26****Scheme 3.27**

### 3.3.5. Silanes

Whether bound directly to the silicon or on a carbon bound to the silicon, a fluorine substituent within a silane is highly shielded compared to that in a hydrocarbon. For example, the fluorine of TMS fluoride absorbs more than 25-ppm upfield from that in *t*-butyl fluoride (Scheme 3.28). (For additional data on Si–F compounds, see Chapter 7, which deals with compounds that have heteroatom–fluorine bonds.)

Likewise, a primary  $-\text{CH}_2\text{F}$  fluorine adjacent to silicon is shielded by more than 50 ppm compared to the respective hydrocarbon (Scheme 3.29), with the value of  $-277$  ppm observed for fluoromethyltrimethylsilane being the largest chemical shift known for a single carbon-bound fluorine.

**Scheme 3.28****Scheme 3.29**

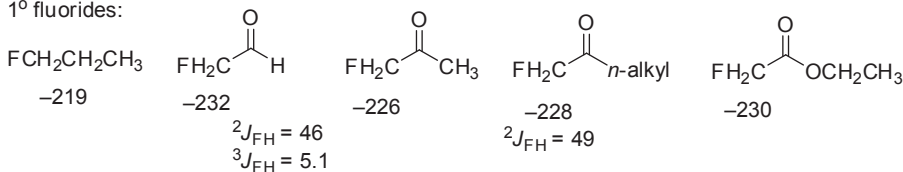
### 3.4. CARBONYL FUNCTIONAL GROUPS

Carbonyl functional groups bound to a carbon-bearing fluorine give rise to modest *shielding* of the fluorine (Scheme 3.30), with esters shielding  $1^\circ$   $\text{CH}_2\text{F}$  somewhat more, but  $2^\circ$   $\text{CHF}$  somewhat less than ketones. An aldehyde carbonyl appears to have the largest shielding impact.

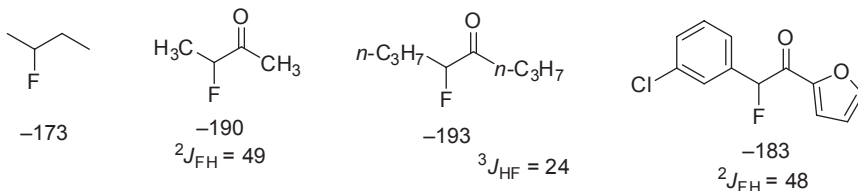
Carbonyl functions affect the fluorine chemical shift of secondary systems more greatly than primary systems, shielding their  $\alpha$ -fluorines

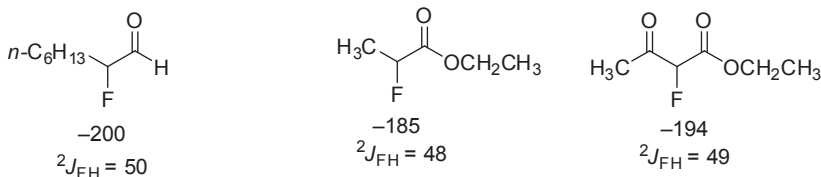
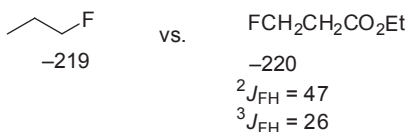
**Scheme 3.30**

$1^\circ$  fluorides:



$2^\circ$  fluorides:



**Scheme 3.30 (cont'd)****Scheme 3.31**

to a greater degree. Addition of a second  $\beta$ -carbonyl group gives rise to additional but less shielding than the first carbonyl group.

When the carbonyl function is two carbons removed from the  $\text{CH}_2\text{F}$ , it has little, if any, influence on the fluorine's chemical shift (Scheme 3.31).

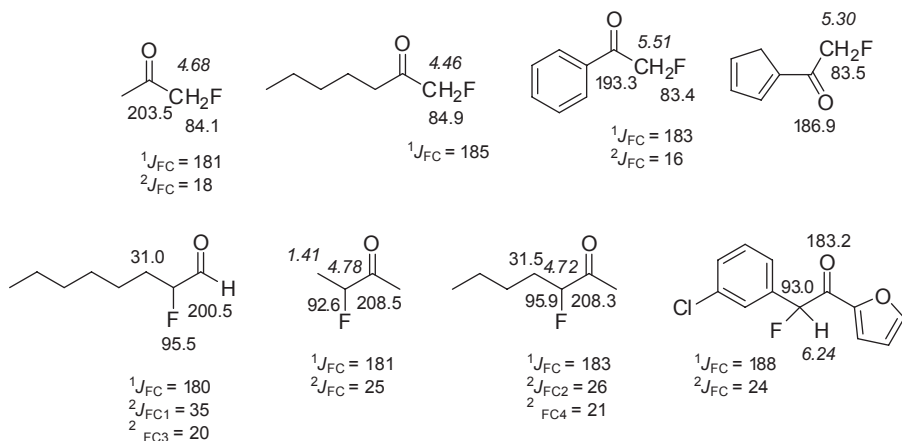
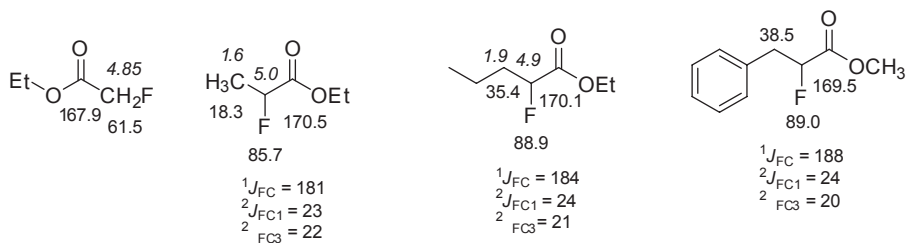
**3.4.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data for Aldehydes, Ketones, and Esters**

Typical proton and carbon chemical shift and coupling constant data for  $\alpha$ -fluoroketones and aldehydes are given in Scheme 3.32, with data for esters being given in Scheme 3.33.

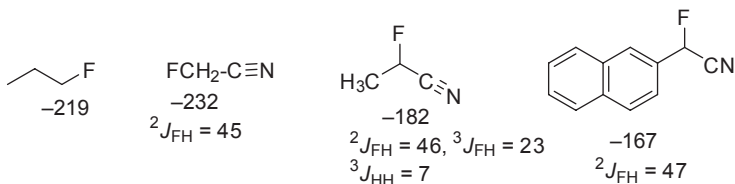
Two-bond F–H coupling constants for both primary and secondary fluoroketone systems are always in the range of 47–49 Hz, as indicated earlier in Scheme 3.30. One-bond F–C couplings are in the range of 181–183 Hz, whereas two-bond F–C coupling constants can vary between 16 and 25 Hz, as seen in the examples below. A primary  $\text{CH}_2\text{F}$  bound to a ketone has a carbon chemical shift routinely in the 83 to 85 ppm range, whereas that of a secondary  $\text{CHF}$  group bound to carbonyl is between 92 and 95 ppm. Proton chemical shifts for a  $\text{CH}_2\text{F}$  group vary depending on whether the ketone has an aliphatic (4.5–4.7 ppm) or an aromatic (5.3–5.6 ppm) substituent. Proton chemical shifts for a secondary  $\text{CHF}$  group adjacent to a ketone are around 4.7–4.8 ppm for aliphatic systems.

Both for primary and secondary  $\alpha$ -fluoroesters, the  $\alpha$ -protons absorb slightly downfield of analogous aliphatic ketones and somewhat upfield of analogous aromatic ketones.



**Scheme 3.32****Scheme 3.33****3.5. NITRILES**

A nitrile function behaves much like a carbonyl functionality with respect to its influence upon an alkyl fluorine's chemical shift, acting to shield the fluorine modestly (Scheme 3.34).

**Scheme 3.34**

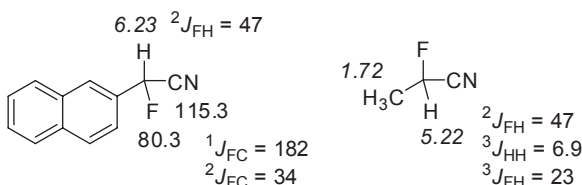
### 3.5.1. $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR Data for Nitriles

Table 3.1 provides a comparison of the carbon chemical shifts for a number of monosubstituted acetonitriles,<sup>4</sup> whereas Scheme 3.35 provides proton and carbon data for a couple of more highly substituted systems.

**TABLE 3.1.**  $^{13}\text{C}$  Chemical Shifts for  $\alpha$ -Substituted Nitriles

| Compound                      | $\text{CH}_3\text{CN}$ | $\text{ClCH}_2\text{CN}$ | $\text{MeOCH}_2\text{CN}$ | $\text{FCH}_2\text{CN}$ |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| $\delta, \text{CH}_2\text{X}$ | 1.5                    | 24.6                     | 59.0                      | 66.7                    |
| $\delta, \text{CN}$           | 116.3                  | 114.5                    | 115.6                     | 113.7                   |

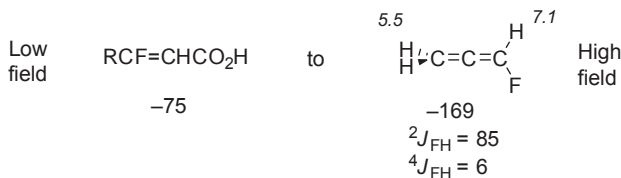
**Scheme 3.35**



## 3.6. ALKENES WITH A SINGLE FLUORINE SUBSTITUENT

Single vinylic fluorine substituents absorb over quite a wide range of chemical shifts, with fluoroallene at the high field end ( $-169\text{ppm}$ ) and  $\beta$ -fluoroacrylate derivatives at the low field end ( $-75\text{ppm}$ ) (Scheme 3.36).

**Scheme 3.36**



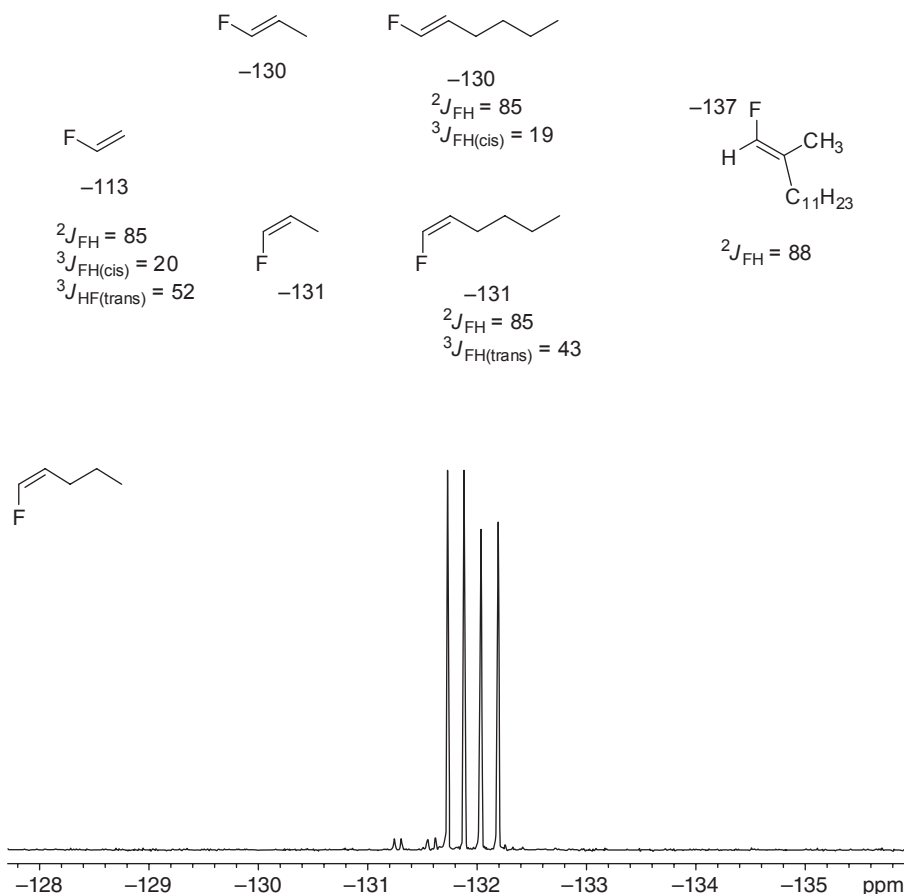
### 3.6.1. Hydrocarbon Alkenes

A fluorine substituent at the terminal position of a 1-alkene is the most shielded of simple alkenyl fluorines, with *Z* isomers being slightly more shielded (upfield) than *E* isomers (Scheme 3.37).

The *trans*, three-bond F–H coupling constant is large and is usually more than double that of the analogous *cis* coupling constant.

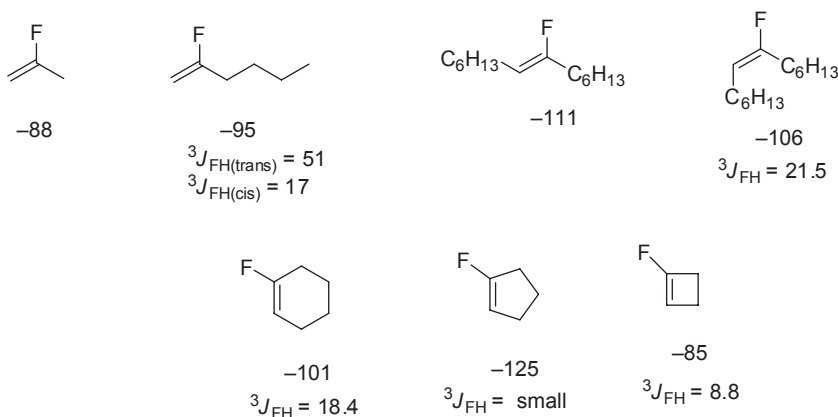
Figure 3.11 gives an example of a fluorine NMR of a 1-fluoroalkene, that of *Z*-1-fluoropentene. You will note that there is a small amount of the *E* isomer also present in this sample, which exemplifies the

**Scheme 3.37**



**FIGURE 3.11.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of (*Z*)-1-fluoropentene, with a trace of the (*E*)-isomer evident

Scheme 3.38



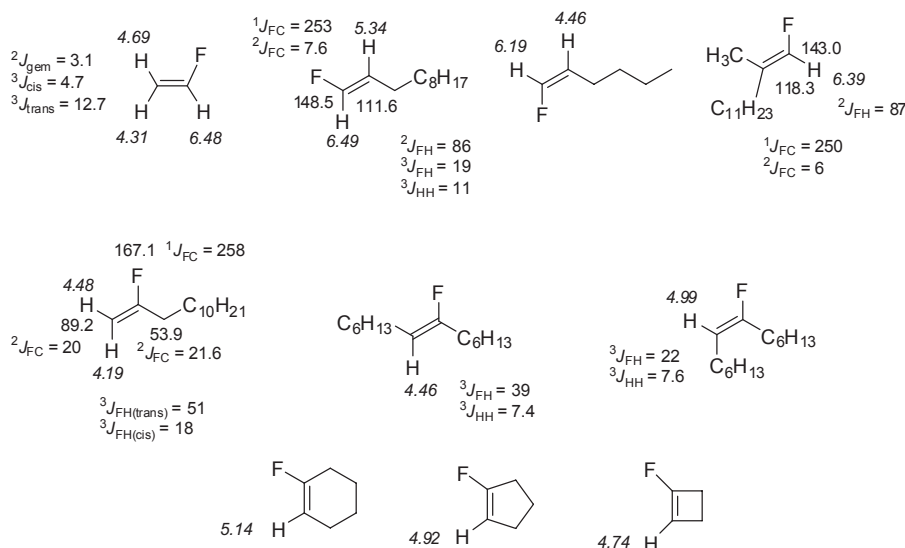
significant difference between the *cis* and *trans*, three-bond, H–F coupling constants. The chemical shifts of the *Z* and *E* isomers are  $-131.9$  and  $-131.4$ , respectively, the two-bond H–F coupling constants of both isomers being 87 Hz, the *trans*, three-bond H–F coupling constant of the *Z* isomer being 44 Hz, with the *cis*, three-bond H–F coupling constant of the *E* isomer being 18.6 Hz.

The slight shielding of (*Z*)-1-fluoroalkenes vs. (*E*)-1-fluoroalkenes is again worth reflecting on since, although only a small effect, it is consistent with the effect mentioned earlier with respect to chemical shifts of *cis*- and *trans*-2-methyl-1-fluorocyclopropanes (Section 3.2.4), but contrary to the *deshielding* impact of *cis*-alkyl groups on the chemical shifts of alkenyl trifluoromethyl groups, as discussed in Chapter 2 (Section 2.2.1).

When the fluorine substituent is located at the 2-position or on any alkyl-substituted alkenyl carbon, it experiences the usual deshielding of 30–40 ppm (Scheme 3.38). Note the interesting variation in the chemical shifts and coupling constants for the 1-fluorocycloalkenes.

**3.6.1.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** The data given in Scheme 3.39 provide some guidelines for proton and carbon NMR chemical shift and coupling constant data for fluoroalkenes. Notice that in all cases, hydrogens that are *cis* to the fluorine substituent are deshielded relative to those that are *trans*.

Figure 3.12a,b shows the proton NMR spectrum of (*Z*)-1-fluoropentene with the following assignments of shift and coupling constant data:  $\delta 0.92$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ , 3H),  $1.40$  (sextet,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ , 2H),  $2.09$  (qt,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ,

**Scheme 3.39**

$^4J_{\text{HH\&F}} = 1.5, 2\text{H})$ , 4.72 (ddt,  $^3J_{\text{HF(trans)}} = 44$ ,  $^4J_{\text{HH(cis)}} = 4.8$ ,  $^3J_{\text{HCH}_2} = 7.5, 1\text{H})$ , 6.45 (ddt,  $^2J_{\text{FH}} = 86$ ,  $^3J_{\text{HH(cis)}} = 4.8$ ,  $^4J_{\text{HCH}_2} = 1.5, 1\text{H})$ .

Figure 3.13 gives the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (*Z*)-1-fluoropentene, with the following chemical shift assignments and F–C coupling constants:  $\delta$  147.9 (d,  $^1J_{\text{FC}} = 255$ ), 111.0 (d,  $^2J_{\text{FC}} = 5.1$ ), 24.9 (d,  $^3J_{\text{FC}} = 5.0$ ), and 22.6 (d,  $^4J_{\text{FC}} = 2.0$ ), 13.7 (s).

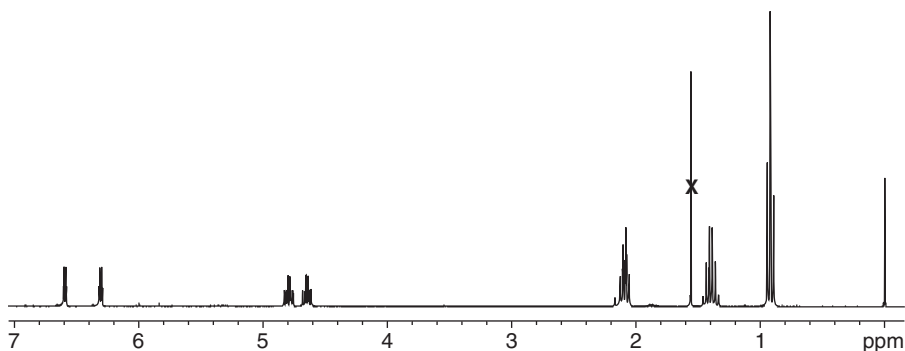
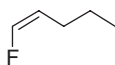
One can also detect the presence of the (*E*)-isomer in the above spectrum, with the (*E*)-1-fluoropentene having the following assignments:  $\delta$  148.8 (d,  $^1J_{\text{FC}} = 252$ ), 111.6 (d,  $^2J_{\text{FC}} = 5$ ), 27.2 (d,  $^3J_{\text{FC}} = 5$ ), 23.0 (d,  $^4J_{\text{FC}} = 2$ ), and 13.6 (s).

### 3.6.2. Conjugated Alkenyl Systems

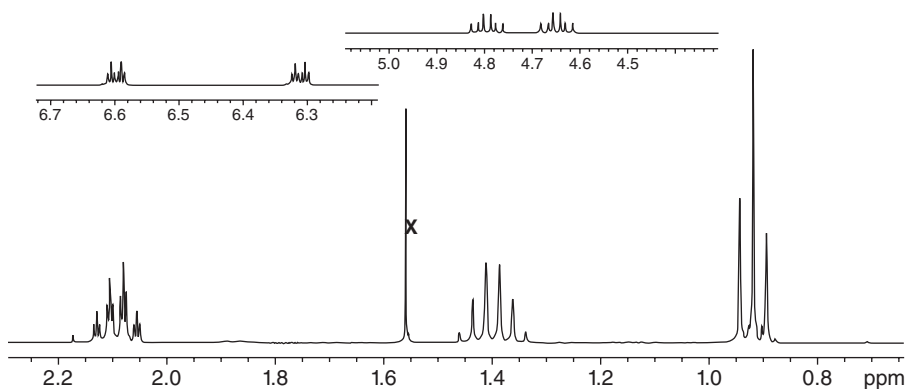
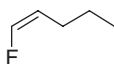
The chemical shifts of terminal ( $1^\circ$ ) vinylic fluorines are not affected significantly by conjugation of the fluorine-bearing double bond with either another C=C double bond or a benzene ring (Scheme 3.40). In this case, however, the fluorines of the (*Z*)-isomers are slightly deshielded relative to those of the (*E*)-isomers.

Unlike the terminal fluorines, fluorines placed at the internal ( $2^\circ$ ) position of conjugated systems are significantly shielded compared to their nonconjugated counterparts (Scheme 3.41).

(a)

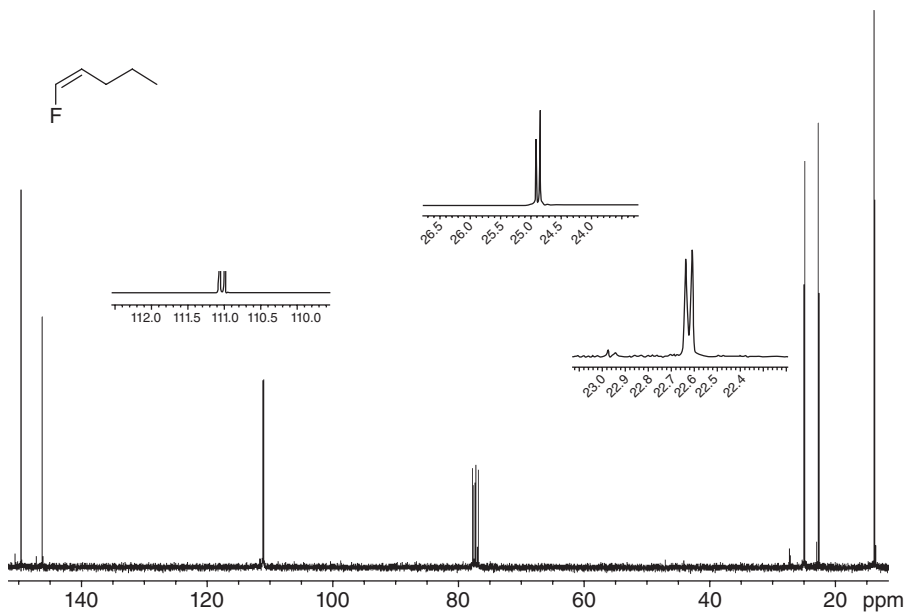
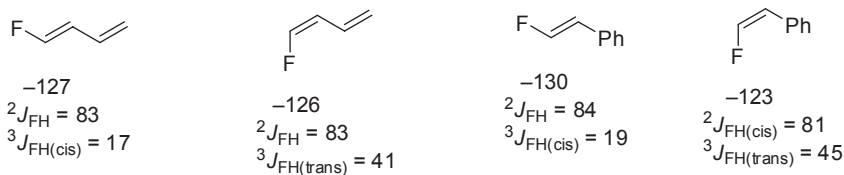
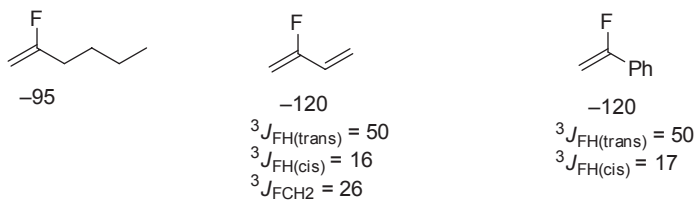


(b)

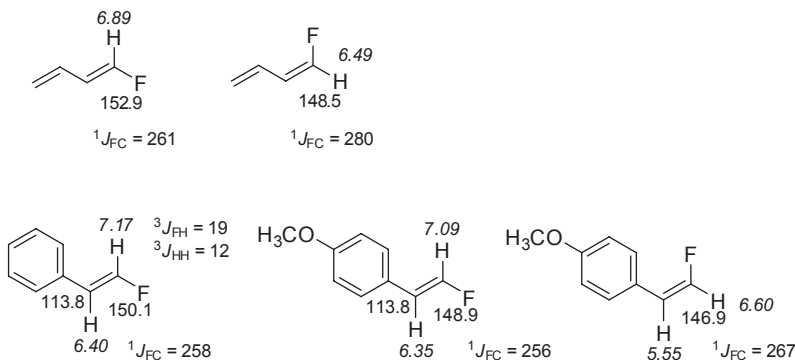


**FIGURE 3.12.** (a) Full  $^1\text{H}$  NMR spectrum of (Z)-1-fluoropentene. (b) Details of  $^1\text{H}$  NMR spectrum of (Z)-1-fluoropentene

**3.6.2.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** Some proton and carbon chemical shift and coupling constant data for conjugated CHF systems are presented in Scheme 3.42. The fluorine-bearing carbons of the conjugated systems are deshielded relative to those of the nonconjugated systems. Likewise, the protons of the terminal CHF group of conjugated systems are also deshielded relative to those of the analogous nonconjugated systems.

FIGURE 3.13.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of (*Z*)-1-fluoropentene**Scheme 3.40****Scheme 3.41**

Scheme 3.42



### 3.6.3. Allylic Alcohols, Ethers, and Halides

Oxygen functionalities, such as alcohols, ethers, and acetate groups, and halogens at the allylic position, deshield when the fluorine is at the terminal position and shield when it is at the internal 2-position (Scheme 3.43).

The F–H spin–spin coupling constants of these compounds remain much the same as those of the simple alkenes.

**3.6.3.1. Proton and Carbon NMR Data.** Some characteristic  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR data for fluorinated allylic alcohols and bromide are provided in Scheme 3.44.

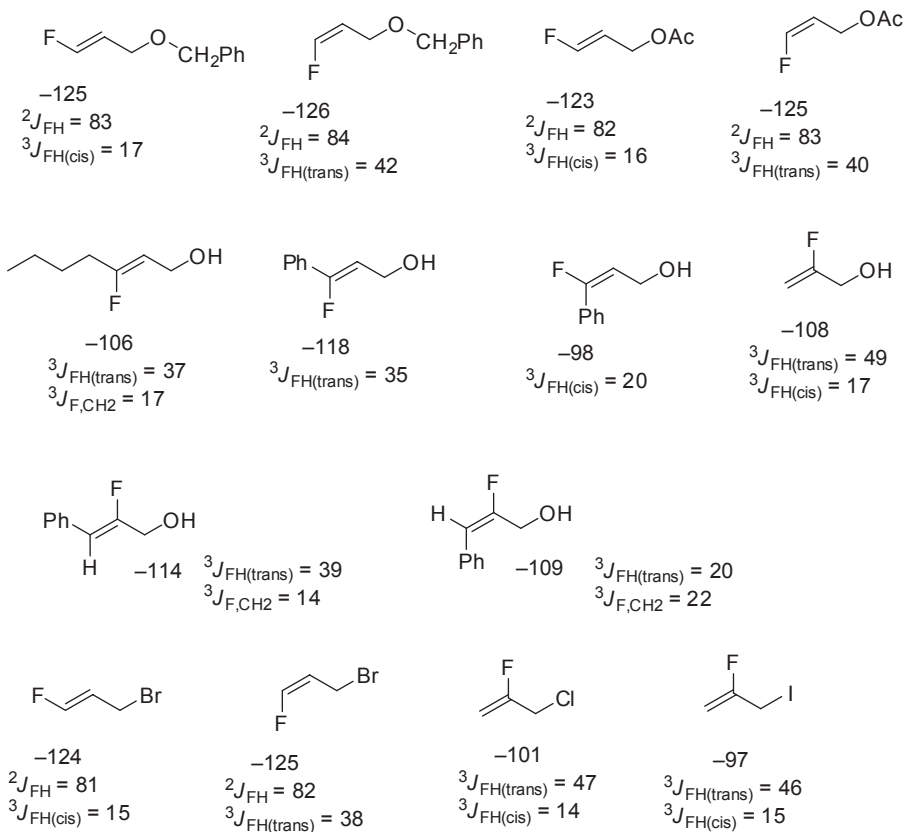
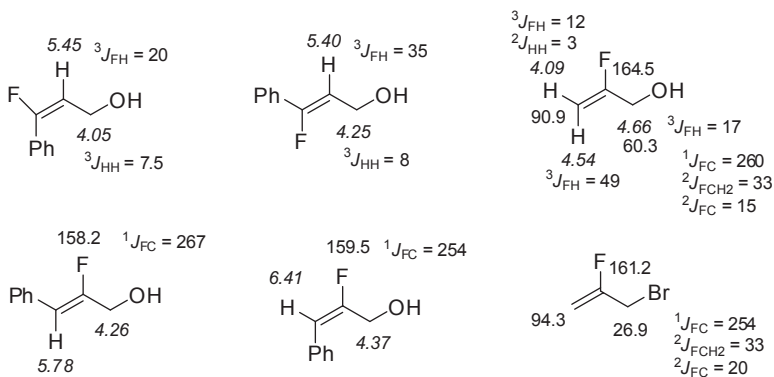
### 3.6.4. Halofluoroalkenes and Fluorovinyl Ethers

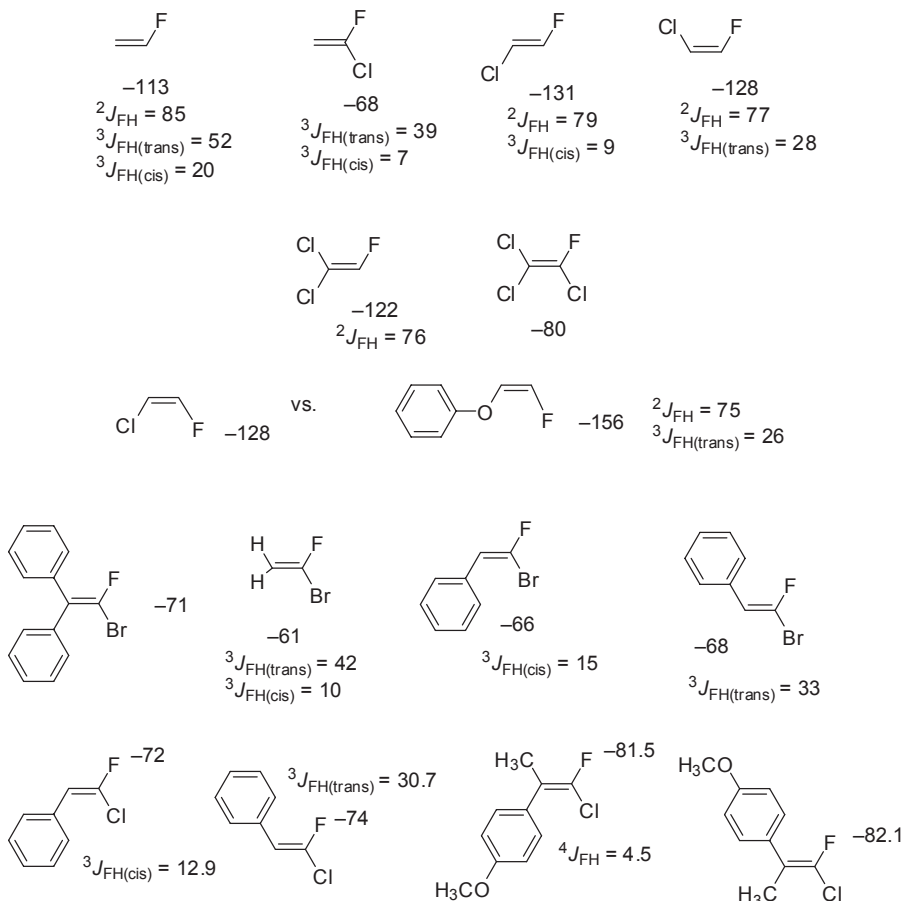
Geminal chlorine or bromine substituents deshield vinylic fluorine significantly, whereas a vicinal chlorine substituent shields the fluorine, much as was the case for the saturated systems. Again similarly, a second vicinal chlorine substituent reverses the trend and shifts the fluorine signal downfield (Scheme 3.45).

Few monofluoro vinyl ethers have been reported in the literature. The NMR data for one example is given. It can be seen that the  $\beta$ -ether substituent shields the fluorine much more than does a  $\beta$ -chlorine substituent.

Note the impact of the geminal chlorine or bromine substituent to diminish the *cis* and *trans* F–H coupling constants in these systems.



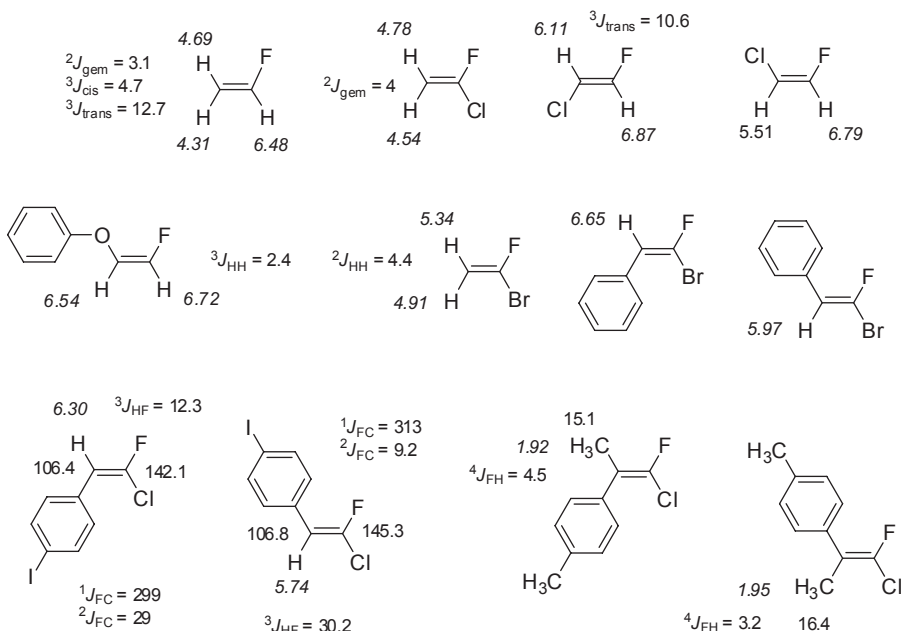
**Scheme 3.43****Scheme 3.44**

**Scheme 3.45**

**3.6.4.1. Proton and Carbon NMR Data.** Some selected chemical shift and coupling constant data from proton and carbon spectra of chloro- and bromofluoroethylenes are presented in Scheme 3.46.

**3.6.5. Multifluoroalkenes**

**3.6.5.1. Vicinal Difluoroalkenes.** Each of the two vicinal fluorine substituents is significantly shielded by the presence of the other (Scheme 3.47). However, it can be seen that when the vicinal fluorines are *cis* to each other, both of the fluorines appear at a much lower field than when they are *trans* to each other.

**Scheme 3.46**

The observed *trans* F–F coupling constants are very large (>130 Hz), whereas the analogous *cis* couplings are much smaller (<15 Hz). Both the *trans*- and *cis*-three-bond F–H couplings are much smaller than those observed for monofluoroalkenes, being affected more by the vicinal fluorine than they were by a vicinal chlorine.

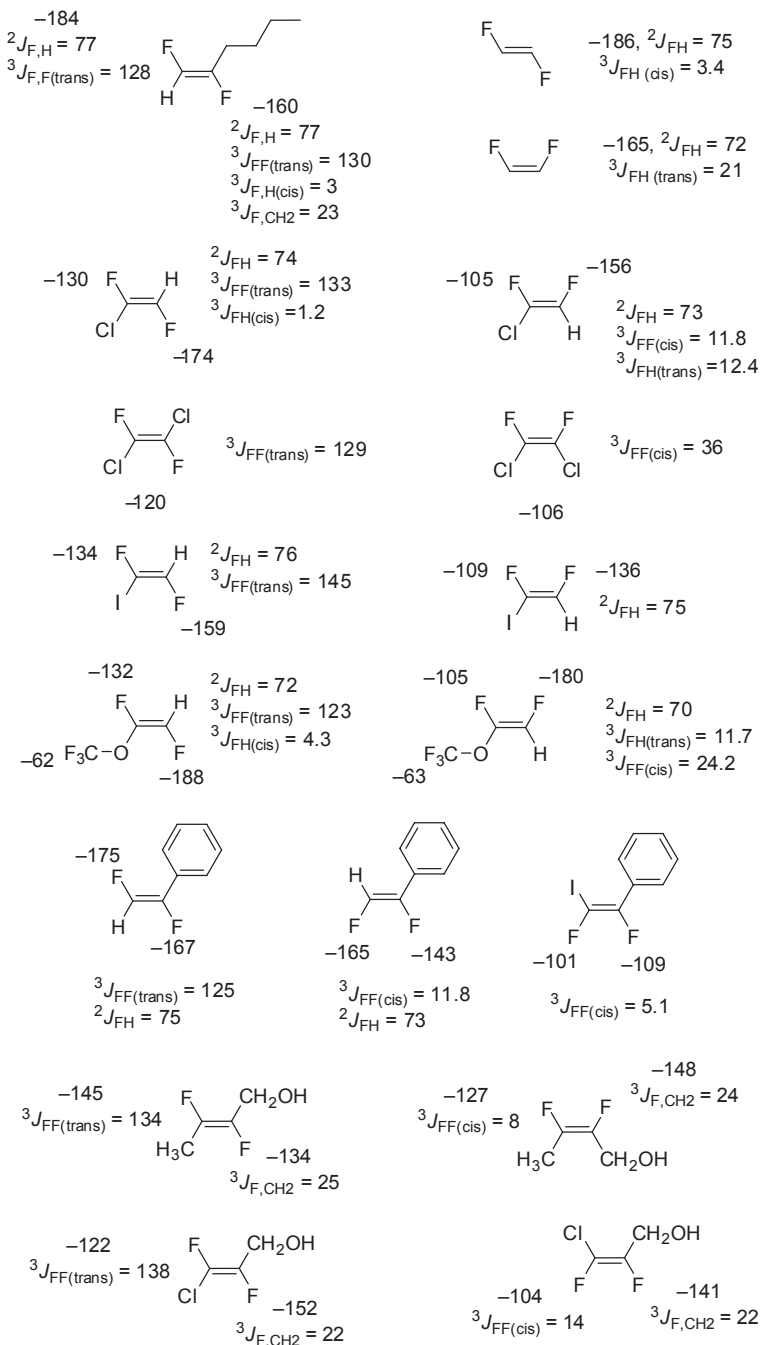
**3.6.5.1.1. Proton and Carbon NMR Data.** Some representative chemical shift and coupling constant data are provided in Scheme 3.48 for alkenes with vicinal fluorines.

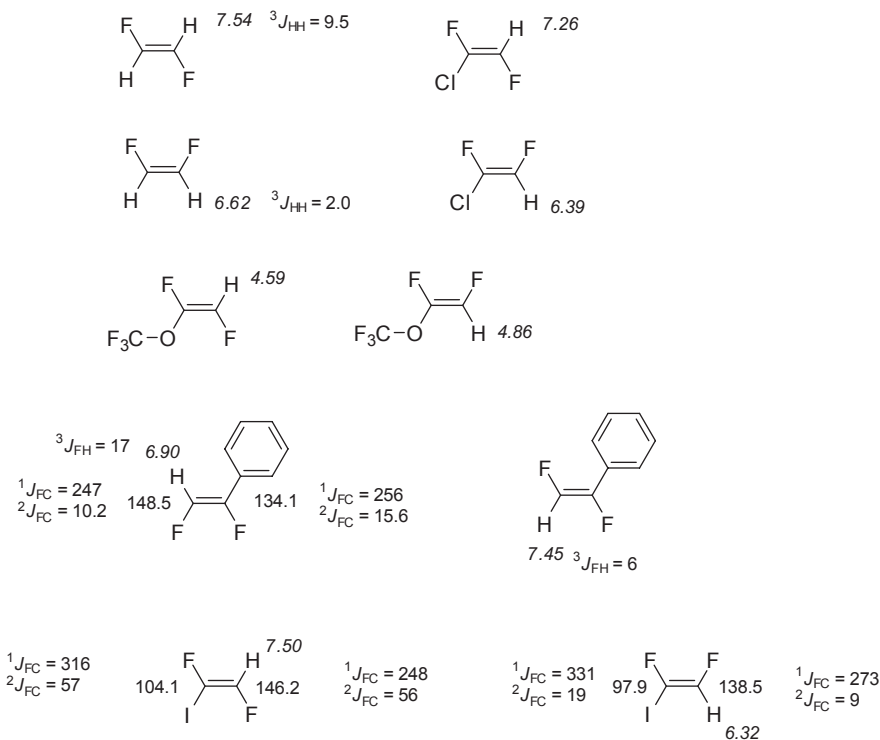
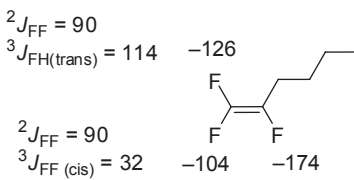
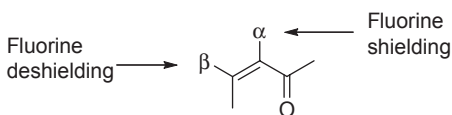
Comparing geometric isomers of the type  $\text{CHF}=\text{CFR}$ , a proton *cis* to fluorine is more deshielded than one that is *trans*.

**3.6.5.2. Trifluorovinyl Groups.** Trifluorovinyl groups have characteristic chemical shifts and coupling constants that are exemplified in Scheme 3.49 (see Chapter 6 for more details and examples).

### 3.6.6. $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds

The usual deshielding that is observed at the  $\beta$ -position of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds in both proton and carbon NMR

**Scheme 3.47**


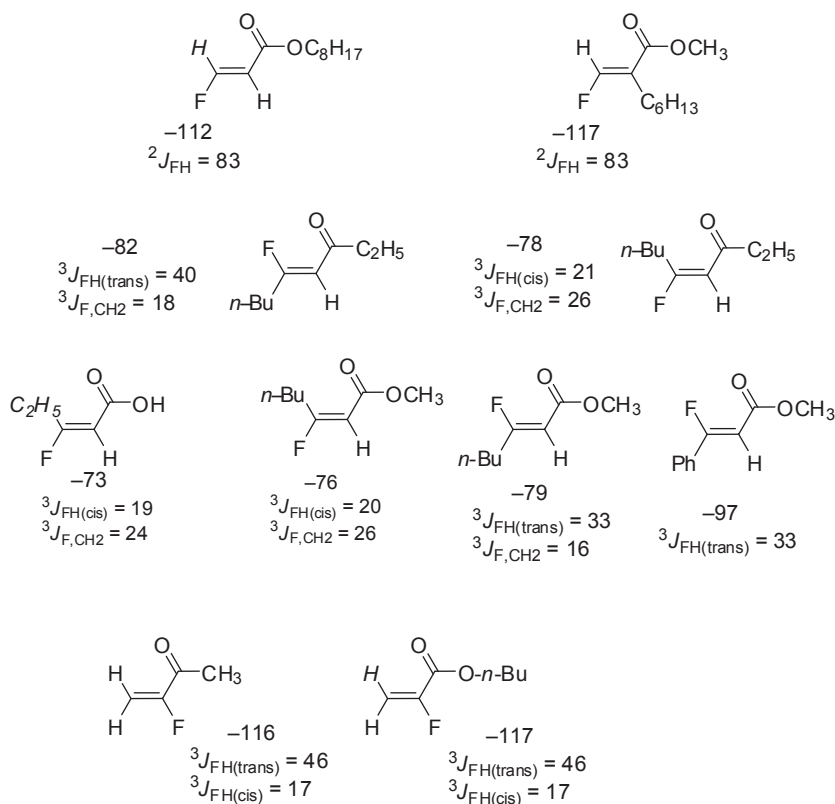
**Scheme 3.48****Scheme 3.49****Scheme 3.50**

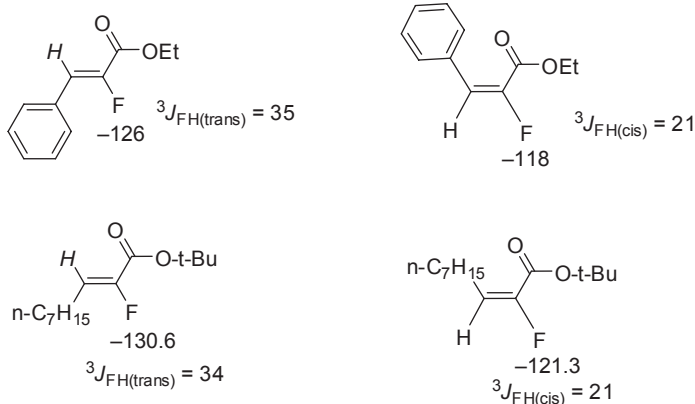
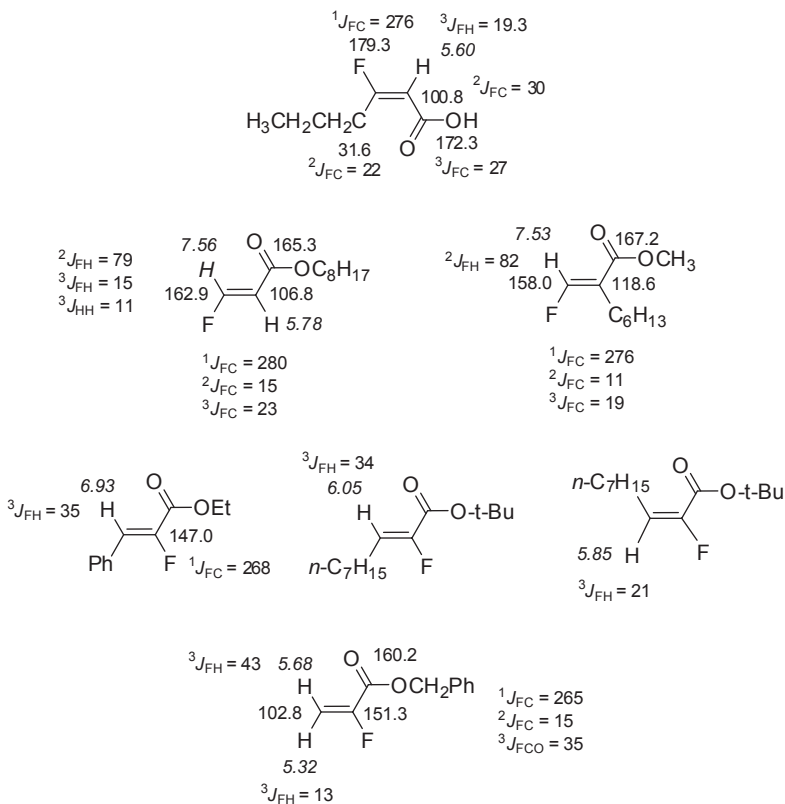
is also observed for a fluorine substituted at this position (Scheme 3.50).

Fluorines in the  $\beta$ -position are deshielded by as much as 20 ppm relative to a simple fluoroalkene, whereas those at the  $\alpha$ -position are shielded by about 20 ppm, similar to fluorines at the 2-position of a 1,3-diene (Scheme 3.51). Generally, in pairs of geometric isomers, fluorines that are *cis* to the carbonyl function appear at higher fields than those that are *trans* to the carbonyl function.

**3.6.6.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** The carbons at the  $\beta$ -position of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds are also deshielded relative to ordinary terminal fluoroalkenes (Scheme 3.52).

**Scheme 3.51**



**Scheme 3.51 (cont'd)****Scheme 3.52**

### 3.7. ACETYLENIC FLUORINE

There has been but one report of a fluorine NMR spectrum of a fluoroacetylene, that of the parent fluoroacetylene.<sup>5</sup> It was reported to have a fluorine chemical shift of  $-210$  ppm.

### 3.8. ALLYLIC, PROPARGYLIC, AND BENZYLIC FLUORIDES

The proximity of carbon–carbon double or triple bonds or a phenyl substituent, as in allylic, propargylic, or benzylic systems, has very little impact upon a fluorine substituent's chemical shift (Scheme 3.53). Note that one would not expect allyl fluoride and methallyl fluoride to have the same chemical shift.

#### 3.8.1. $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR Data

Some typical proton and carbon chemical shift and coupling constant data for allylic and benzylic systems are given in Scheme 3.54. An alkenyl substituent or a phenyl substituent on either a  $\text{CH}_2\text{F}$  or a  $-\text{CHF}-$  group has virtually no effect upon that carbon's chemical shift, and they also only affect the proton chemical shift by about  $0.5$  ppm.

### 3.9. FLUOROAROMATICS

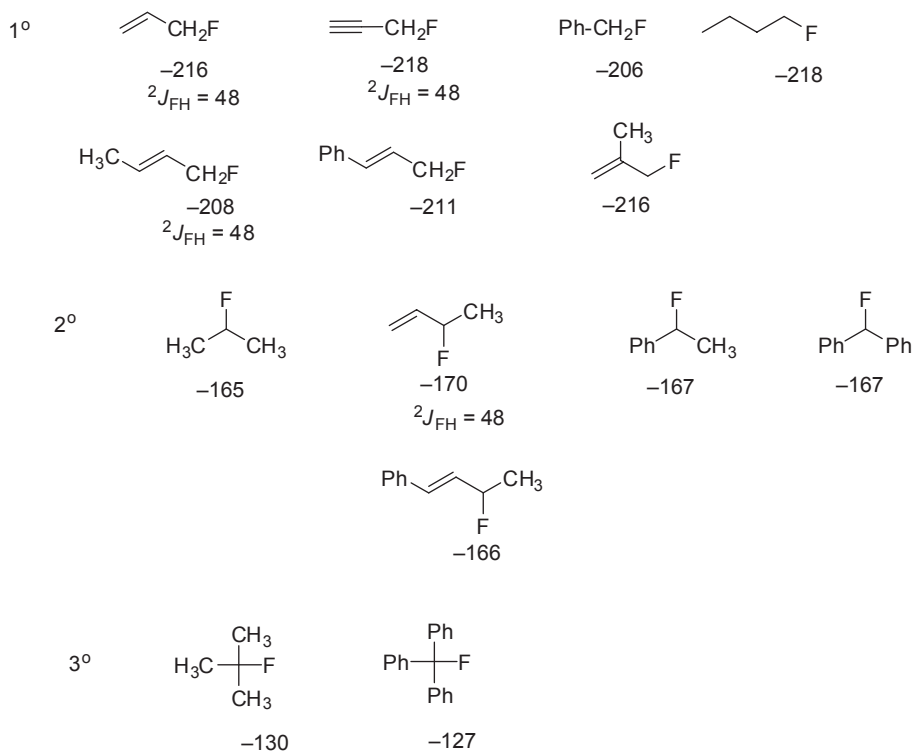
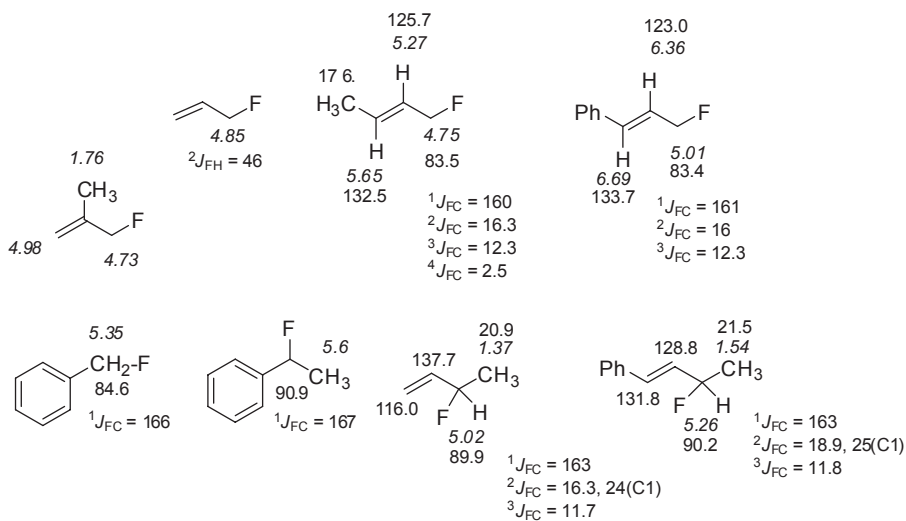
Ring current (anisotropic) effects do not play a significant role in fluorine NMR. Therefore, fluorine substituents on a benzene ring absorb in the general region of fluoroalkenes, with fluorobenzene and 1-fluoronaphthalene having chemical shifts of  $-113.5$  and  $-123.9$  ppm, respectively. The fluorine NMR of fluorobenzene is shown in Fig. 3.14.

#### 3.9.1. Monofluoroaromatics

Table 3.2 provides chemical shift data for various substituted fluorobenzenes.<sup>6</sup> The chemical shifts of *para*-substituted fluorobenzenes have a reasonable correlation with the  $\sigma_p$  values of the substituents, the more electron-withdrawing substituents leading to greater deshielding of the *p*-fluorine. The chemical shifts of *ortho*-substituted fluorobenzenes also exhibit a rough correlation, but there are some significant aberrations. The chemical shifts of *meta*-substituted fluorobenzenes exhibit no correlation and vary over a much smaller range.

It should be noted (and can be seen from Table 3.2) that there can be significant solvent effects upon the chemical shifts of fluorobenzenes.



**Scheme 3.53****Scheme 3.54**

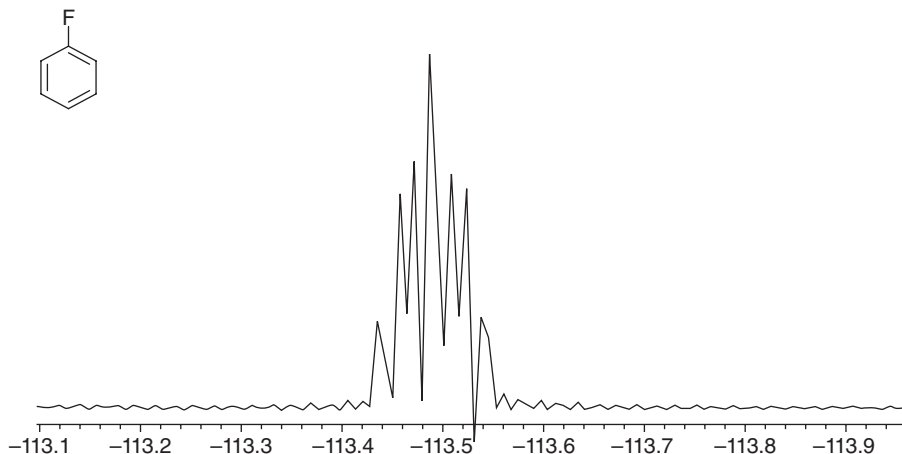


FIGURE 3.14.  $^{19}\text{F}$  NMR of fluorobenzene

#### 3.9.1.1. Interplay of $^{19}\text{F}$ , $^{13}\text{C}$ , and $^1\text{H}$ NMR Spectra for Fluoroaromatics.

The two-dimensional character of the  $^1\text{H}$  NMR spectrum (Fig. 3.15) makes analysis by examination impossible.

A fluorine substituent on benzene has a characteristic effect upon the  $^{13}\text{C}$  spectrum of benzene, and it couples in a distinctive and highly consistent manner with the *ipso*, *ortho*, *meta*, and *para* carbons (Scheme 3.55).

The  $^{13}\text{C}$  NMR of fluorobenzene itself, shown in Fig. 3.16, exemplifies this nicely with four doublets being clearly observable. The chemical shifts seen in this spectrum are slightly different from those given in Scheme 3.55 because of the choice of solvent ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

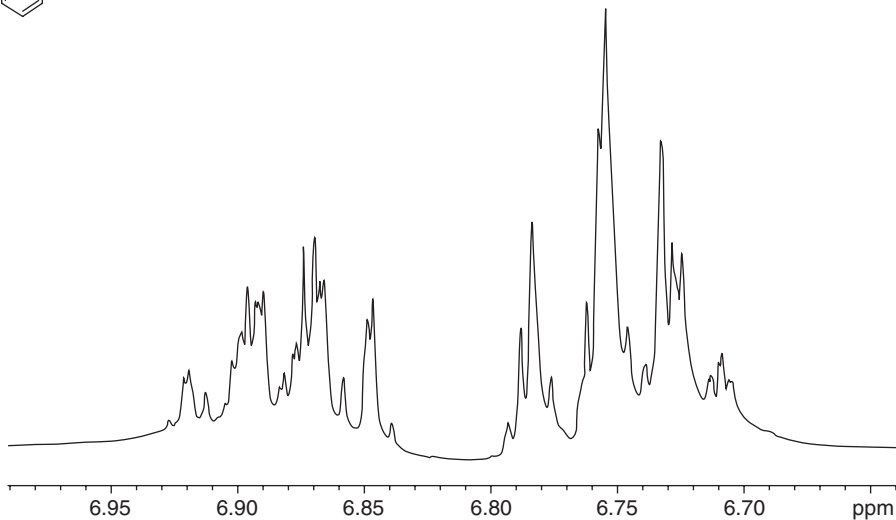
#### 3.9.1.2. Complete NMR Analysis of *o*-, *m*-, and *p*-Nitrofluorobenzenes.

The complete set of NMR data for one series of *o*-, *m*-, and *p*-disubstituted fluorobenzene compounds, that of the nitrofluorobenzenes, will serve to further exemplify the interplay of  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^1\text{H}$  chemical shifts and coupling constants that provide unique insight into the structures of disubstituted fluorobenzenes. These data are given in Tables 3.3–3.5.

**3.9.1.3. Coupling Constants.** The usual three-bond H–H coupling constant in fluorobenzenes is about 8 Hz, whereas the four-bond coupling constant is between 1 and 3 Hz. Five-bond coupling is usually not observed. Likewise, the three-bond F–H coupling constant is about 8 Hz, the four-bond value 5–6 Hz, and the five-bond coupling constant about 1 Hz.

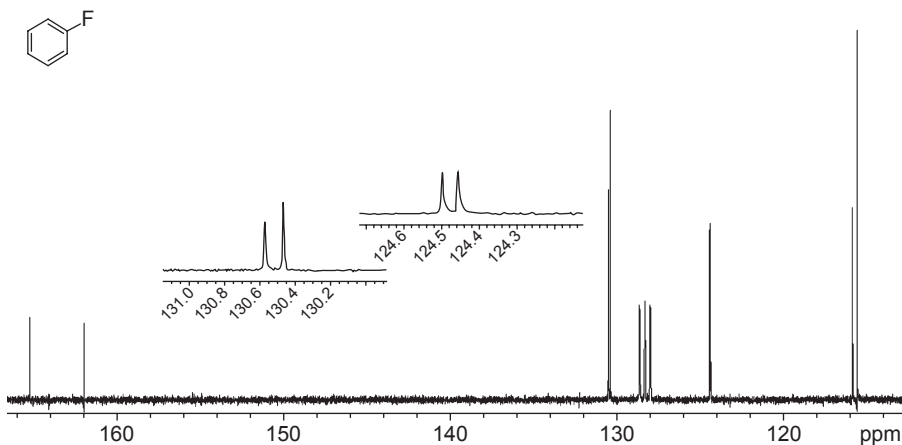
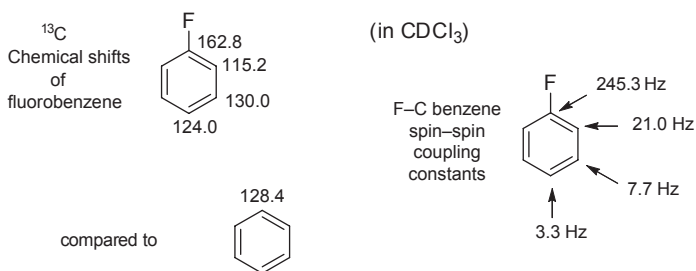
TABLE 3.2. <sup>19</sup>F Chemical Shifts for Fluorobenzenes<sup>6</sup>

| Substituent       | <i>ortho</i>                   |        | <i>meta</i>                    |        | <i>para</i>                    |        | $\sigma_p$ value |
|-------------------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|------------------|
|                   | Acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> | DMSO   | Acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> | DMSO   | Acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> | DMSO   |                  |
| COCl              | -109.5                         |        | -113.6                         |        | -101.8                         |        | 0.61             |
| NO <sub>2</sub>   | -119.7                         | -119.0 | -110.0                         | -109.5 | -103.0                         | -102.4 | 0.78             |
| CN                | -108.6                         | -107.9 | -110.9                         | -110.0 | -104.0                         | -102.8 | 0.66             |
| CHO               | -122.4                         | -120.7 | -112.6                         | -111.6 | -104.3                         | -103.2 | 0.42             |
| COCH <sub>3</sub> | -110.6                         | -110.0 | -113.1                         | -112.0 | -107.1                         | -105.9 | 0.50             |
| CO <sub>2</sub> H | -110.0                         | -110.1 | -113.3                         | -112.0 | -107.2                         | -106.5 | 0.45             |
| CF <sub>3</sub>   | -115.8                         | -115.4 | -111.4                         | -110.3 | -108.0                         | -106.8 | 0.54             |
| CONH <sub>2</sub> | -113.6                         | -113.3 | -113.4                         | -112.6 | -109.8                         | -109.2 | 0.36             |
| H                 |                                |        |                                |        | -113.8                         | -112.6 | 0.0              |
| I                 | -94.4                          | -106.2 | -110.9                         | -110.3 | -114.8                         | -114.2 | 0.18             |
| Br                | -108.1                         | -107.7 | -110.8                         | -110.0 | -115.6                         | -114.7 | 0.23             |
| Cl                | -116.3                         | -115.9 | -111.2                         | -110.3 | -116.7                         | -115.2 | 0.23             |
| F                 | -139.7                         | -138.8 | -110.6                         | -109.5 | -120.0                         | -119.4 | 0.06             |
| CH <sub>3</sub>   | -118.4                         | -117.3 | -114.9                         | -113.7 | -119.2                         | -118.0 | -0.17            |
| NHAc              | -125.6                         | -124.6 | -112.8                         | -111.8 | -120.3                         | -119.4 | 0.0              |
| OCH <sub>3</sub>  | -136.1                         | -135.3 | -112.6                         | -111.4 | -125.2                         | -124.0 | -0.27            |
| OH                | -138.0                         | -136.3 | -113.2                         | -112.1 | -126.8                         | -125.0 | -0.37            |
| NH <sub>2</sub>   | -136.3                         | -134.9 | -115.6                         | -113.5 | -129.7                         | -129.4 | -0.66            |



**FIGURE 3.15.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of fluorobenzene (benzene- $d_6$ )

**Scheme 3.55**



**FIGURE 3.16.**  $^{13}\text{C}$  NMR of fluorobenzene (benzene- $d_6$ )

TABLE 3.3. NMR Analysis of *ortho*-Nitrofluorobenzene

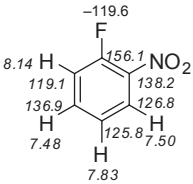
|     | Coupling Constants<br>to Carbon (Hz) |       |       |       |       | Chemical Shifts   | Coupling Constants<br>(Hz)           |                                      |
|-----|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
|     | F                                    | H3    | H4    | H5    | H6    |   | F/H                                  | H/H                                  |
| C1  | -262.6                               | -8.1  | -1.9  | -11.5 | -5.0  |  | <sup>4</sup> J <sub>FH3</sub> = 7.9  | <sup>3</sup> J <sub>H3H4</sub> = 8.1 |
| C2  | 8.8                                  | —     | —     | —     | —     |   | <sup>5</sup> J <sub>FH4</sub> = -0.9 | <sup>3</sup> J <sub>H4H5</sub> = 7.5 |
| C3, | -2.6                                 | 169.4 | 2.6   | 9.0   | 1.0   |   | <sup>4</sup> J <sub>FH5</sub> = 4.6  | <sup>3</sup> J <sub>H5H6</sub> = 8.5 |
| C4  | 4.0                                  | 0.9   | 167.8 | 0.9   | 8.7   |   | <sup>3</sup> J <sub>FH6</sub> = 11.5 | <sup>4</sup> J <sub>H3H5</sub> = 1.7 |
| C5  | 8.8                                  | 9.2   | 1.5   | 165.5 | 0.5   |   |                                      | <sup>4</sup> J <sub>H4H6</sub> = 1.2 |
| C6  | 20.7                                 | 1.3   | 8.3   | 1.3   | 167.2 |   |                                      |                                      |

TABLE 3.4. NMR Analysis of *meta*-Nitrofluorobenzene

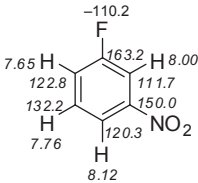
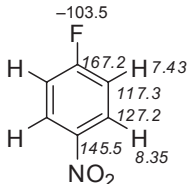
|     | Coupling Constants<br>to Carbon (Hz) |       |       |       |       | Chemical Shifts   | Coupling Constants<br>(Hz)           |                                      |
|-----|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
|     | F                                    | H2    | H4    | H5    | H6    |   | F/H                                  | H/H                                  |
| C1  | -249.0                               | -6.0  | -1.4  | -11.9 | -4.5  |  | <sup>3</sup> J <sub>FH2</sub> = 8.9  | <sup>3</sup> J <sub>H4H5</sub> = 8.3 |
| C2  | 26.5                                 | 171.1 | -5.2  | -1.5  | -4.3  |   | <sup>5</sup> J <sub>FH4</sub> = -1.0 | <sup>3</sup> J <sub>H5H6</sub> = 8.3 |
| C3, | 8.8                                  | -3.9  | -1.5  | -11.4 | -2.6  |   | <sup>4</sup> J <sub>FH5</sub> = 5.7  | <sup>4</sup> J <sub>H2H4</sub> = 2.2 |
| C4  | 3.1                                  | -4.2  | 171.3 | -1.7  | -8.0  |   | <sup>3</sup> J <sub>FH6</sub> = 8.3  | <sup>4</sup> J <sub>H2H6</sub> = 2.6 |
| C5  | 8.4                                  | 0.0   | 0.0   | 167.9 | 0.0   |   |                                      | <sup>4</sup> J <sub>H4H6</sub> = 0.9 |
| C6  | 21.6                                 | 4.0   | 8.0   | -2.4  | 168.1 |   |                                      |                                      |

TABLE 3.5. NMR Analysis of *para*-Nitrofluorobenzene

|     | Coupling Constants<br>to Carbon (Hz) |       |       |       |      | Chemical Shifts   | Coupling Constants<br>(Hz)          |                                      |
|-----|--------------------------------------|-------|-------|-------|------|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
|     | F                                    | H2    | H3    | H5    | H6   |   | F/H                                 | H/H                                  |
| C1  | -255.7                               | 4.6   | 10.9  | -10.9 | -4.6 |  | <sup>3</sup> J <sub>FH2</sub> = 8.2 | <sup>3</sup> J <sub>H2H3</sub> = 9.2 |
| C2  | 24.1                                 | 168.9 | 0.0   | 0.05  | 4.5  |   | <sup>4</sup> J <sub>FH3</sub> = 4.8 |                                      |
| C3, | 10.2                                 | 0.0   | 171.4 | 5.4   | 0.0  |   |                                     |                                      |
| C4  | 4.5                                  | 10.2  | 5.8   | 5.8   | 10.2 |   |                                     |                                      |

The F coupling to carbon can vary considerably for the carbon directly substituted (ipso), depending on its substitution environment, but it is always very large, 250 Hz or larger. F coupling to the *ortho*-position is usually about 20–26 Hz, to the *meta*-position about 8–10 Hz, and to the *para*-position about 4 Hz.

Ipsso (one-bond) coupling of H to C is consistently between 165 and 172 Hz, whereas two-bond H–C coupling constants (0–5 Hz) are usually much smaller than three-bond H–C couplings (4–10 Hz).

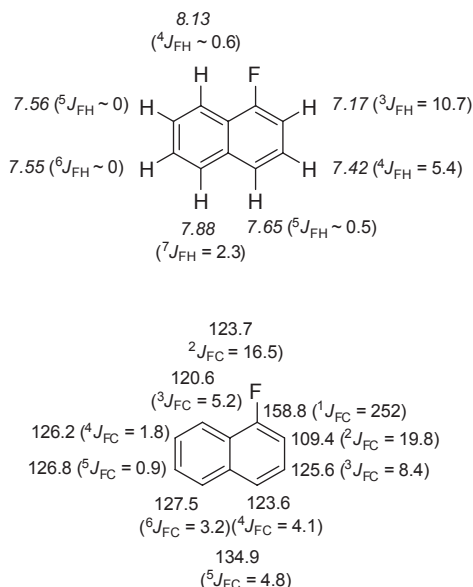
Usually, a careful analysis of the combination of fluorine, proton, and carbon NMR chemical shifts and spin–spin coupling constants will provide definitive information regarding the structure of disubstituted fluoroaromatics.

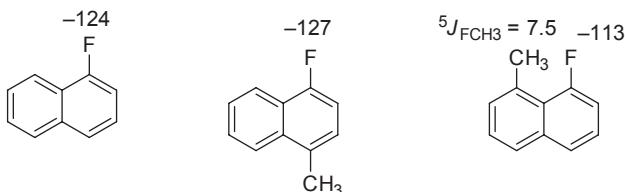
### 3.9.2. Fluoropolycyclic Aromatics: Fluoronaphthalenes

The isomeric 1- and 2-fluoronaphthalenes have fluorine chemical shifts of –124 and –116 ppm, respectively. A full analysis of the proton and carbon spectra of 1-fluoronaphthalene is given in Scheme 3.56. NMR data for a number of other fluoropolycyclic aromatic compounds are available.<sup>7</sup>

**3.9.2.1. Steric Deshielding of Fluorine Nucleus.** As can be seen from the data in Table 3.2 and for 4-methyl-1-fluoronaphthalene (Scheme 3.57), ordinarily a methyl group on a fluoroaromatic will give rise to shielding of the fluorine nucleus. However, a methyl group in the *peri*-8-position of 1-fluoronaphthalene provides a rare example of *steric deshielding* of a fluorine atom.<sup>8</sup> Other groups in this position, such as ethyl and acetyl, give rise to similar deshielding effects, with

**Scheme 3.56**



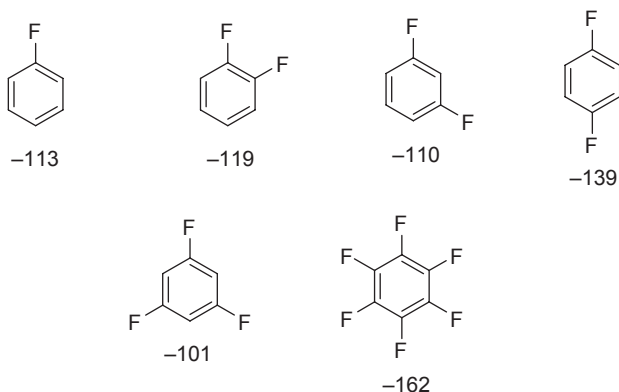
**Scheme 3.57**

the *t*-butyl group providing the largest observed effect, deshielding the fluorine by approximately 28 ppm (to  $-96$  ppm). Further discussion of such deshielding effects has been provided in Chapter 2, Section 2.2.1.

One should also note the significant 7.5 Hz F–H coupling constant between the methyl hydrogens of the 8-methyl-1-fluoronaphthalene and its fluorine substituent. This likely derives, at least in part, from through-space F–H coupling (see Chapter 2, Section 2.3.1).

### 3.9.3. Polyfluoroaromatics

A second fluorine substituent shields in the ortho- and especially in the para-position, but one in the meta-position deshields, with 1,3,5-trifluorobenzene having the most deshielded fluorines in a polyfluoroaromatic system (Scheme 3.58). On the other hand, hexafluorobenzene has highly shielded fluorines. The fluorine spectra of these multifluorobenzenes are second order in nature and their appearance is thus not generally predictable on the basis of first-order logic.

**Scheme 3.58**

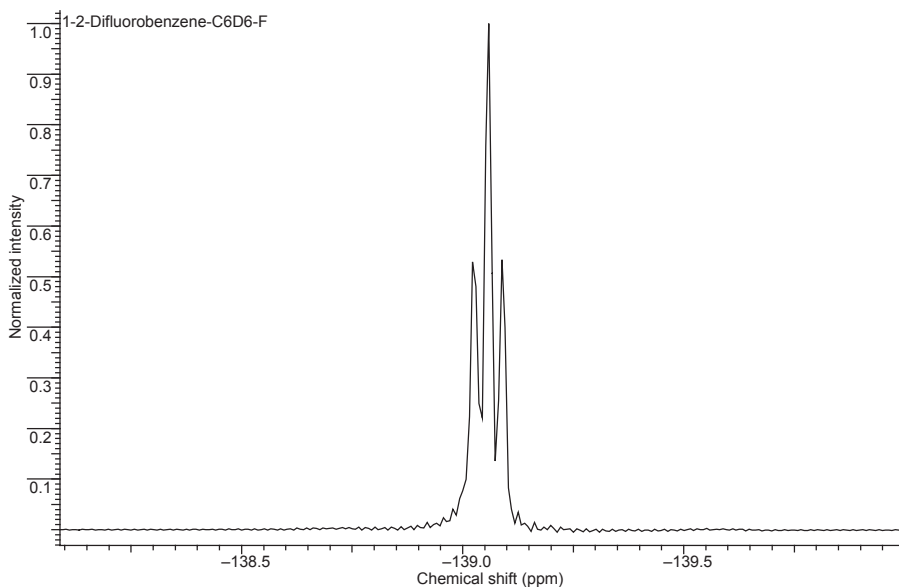


FIGURE 3.17.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1,2-difluorobenzene

Indeed, the three isomeric difluorobenzenes are not readily distinguishable based on the appearance of their  $^{19}\text{F}$  NMR spectra (Figs. 3.17–3.19), all run in benzene- $d_6$ .

In contrast, although all are not readily interpretable upon observation, the proton spectra of the three isomeric difluorobenzenes are definitely distinctive (Figs. 3.20–3.22, all run in benzene- $d_6$ ).

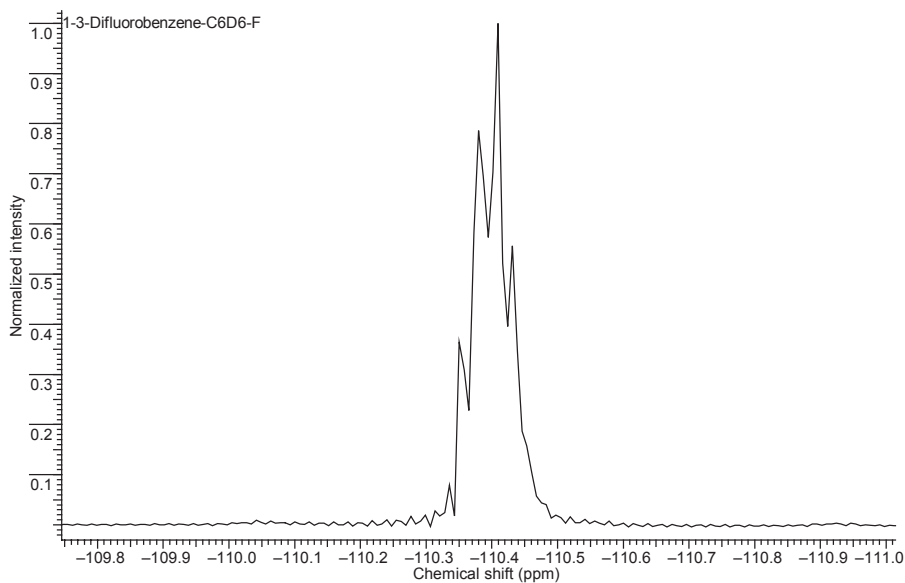
The  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the three isomeric difluorobenzenes are distinctive and interpretable upon inspection, with the 1,2-isomer exhibiting three signals, the 1,3-isomer four, and the 1,4-isomer two. (Figs. 3.23–3.25). The signal observed in each of these  $^{13}\text{C}$  spectra at  $\sim 128.3$  ppm derives from the solvent, benzene- $d_6$ .

**3.9.3.1. The Pentafluorophenyl Group.** Fluorine NMR chemical shifts for ortho, meta, and para fluorines can vary considerably (see Chapter 6 for more complete details). Scheme 3.59 provides data for one example, that of pentafluorotoluene.

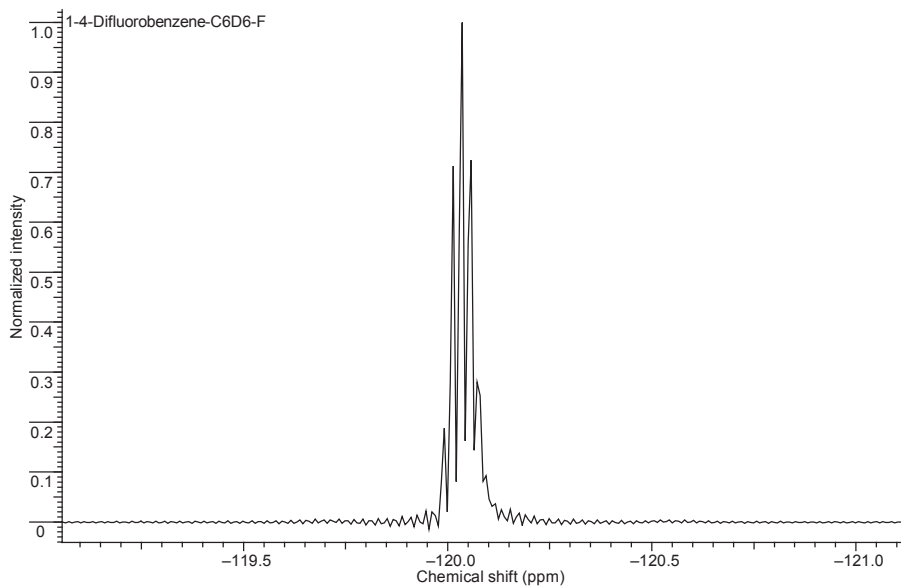
## 3.10. FLUOROHETEROCYCLES

The limited data available for simple fluoroheterocycles allow one to see how the position of the fluorine substituent on a heterocycle can





**FIGURE 3.18.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1,3-difluorobenzene



**FIGURE 3.19.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1,4-difluorobenzene

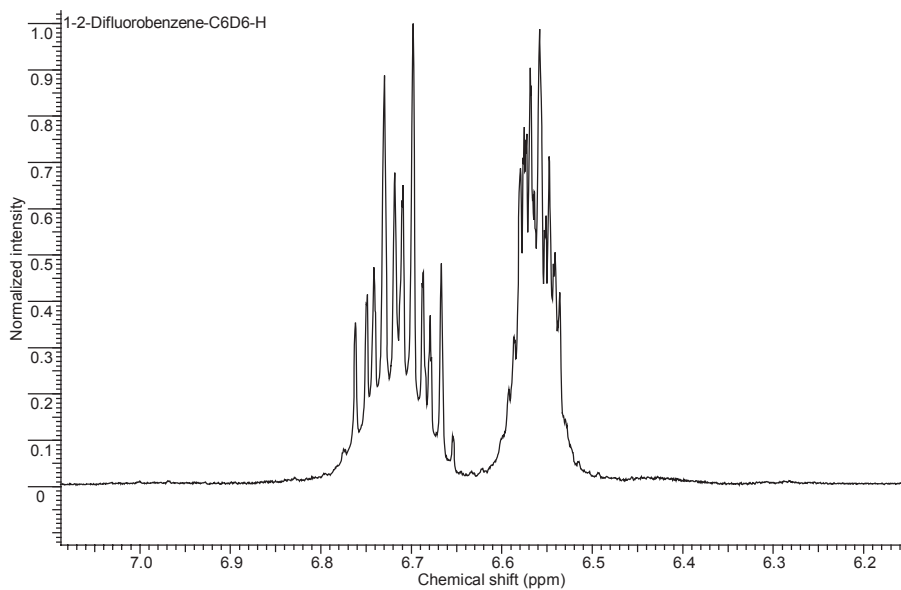


FIGURE 3.20.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 1,2-difluorobenzene

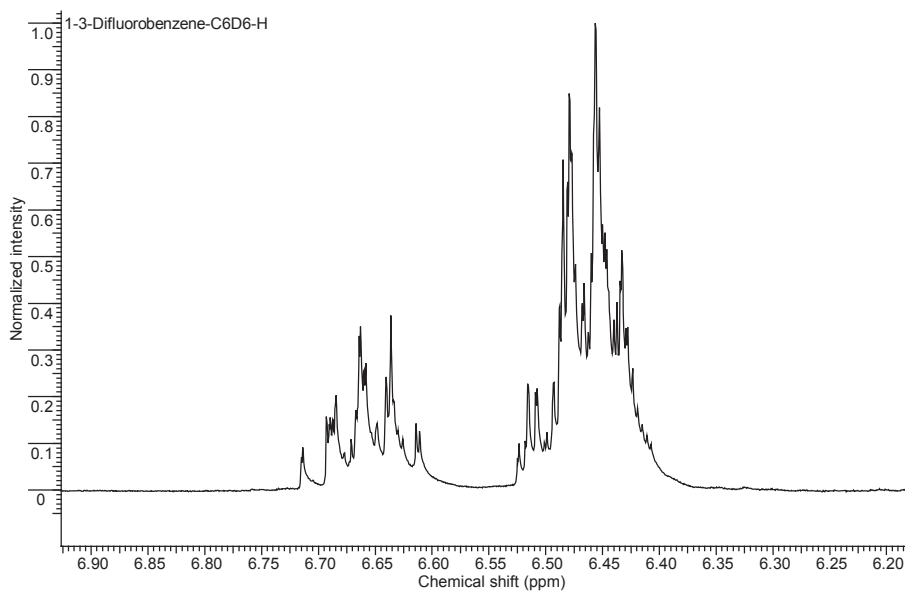
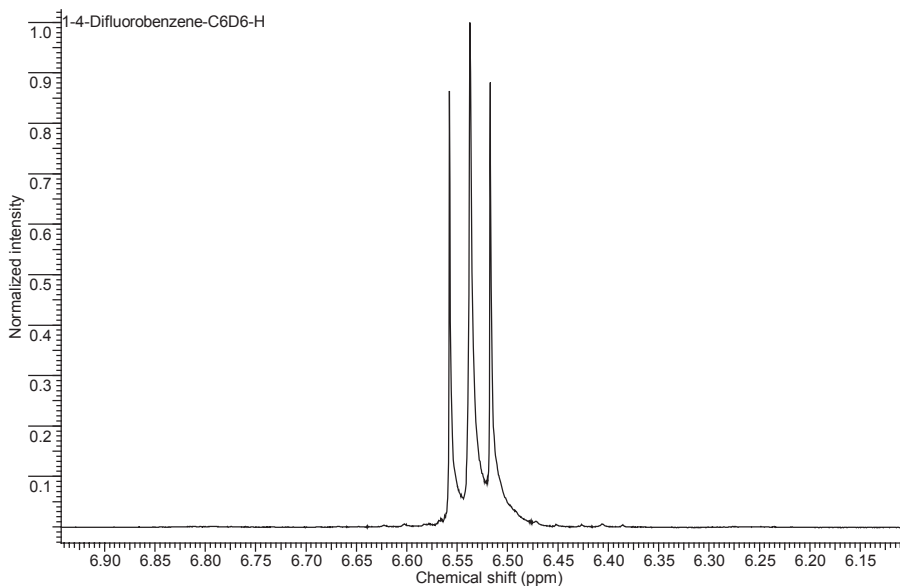
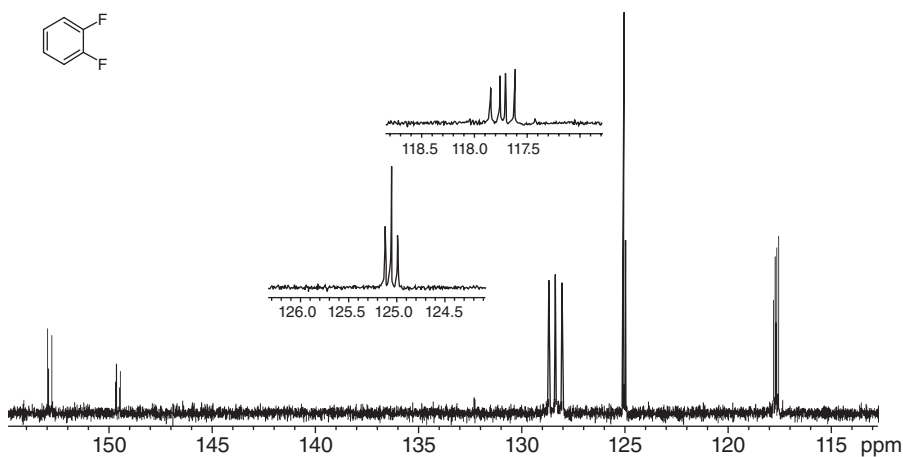


FIGURE 3.21.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 1,3-difluorobenzene

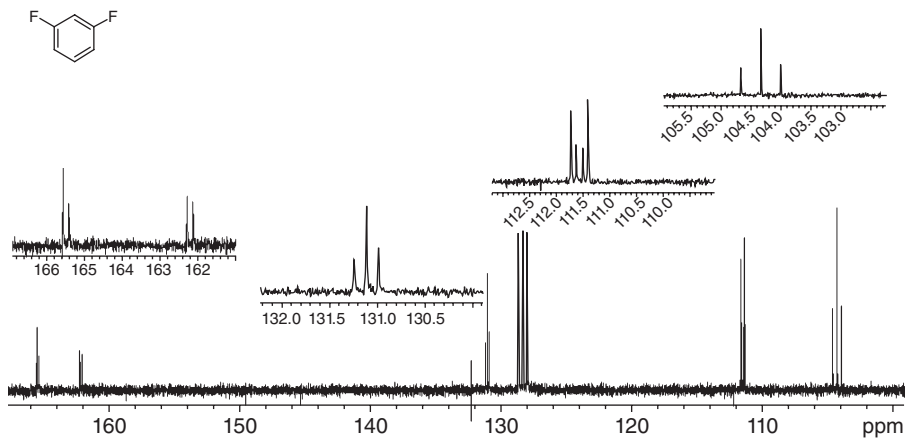
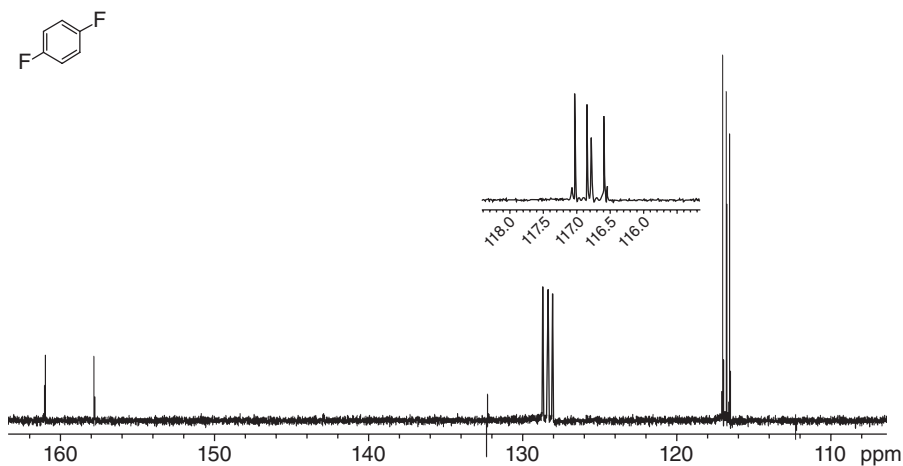
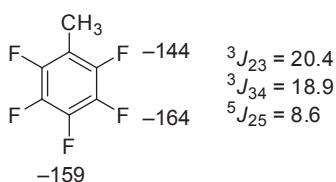


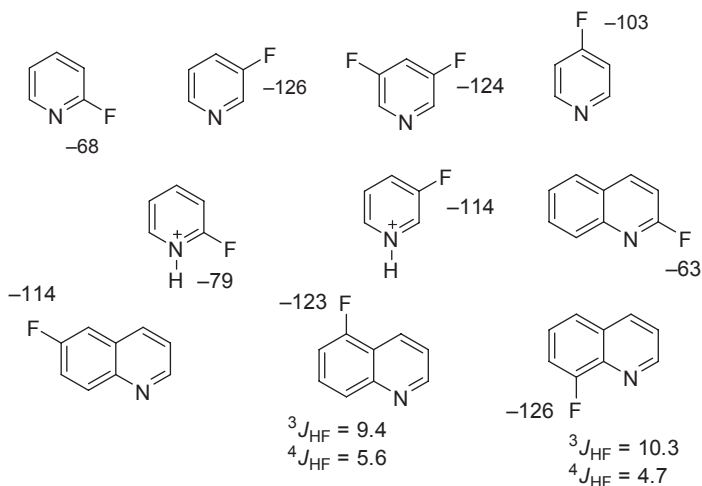
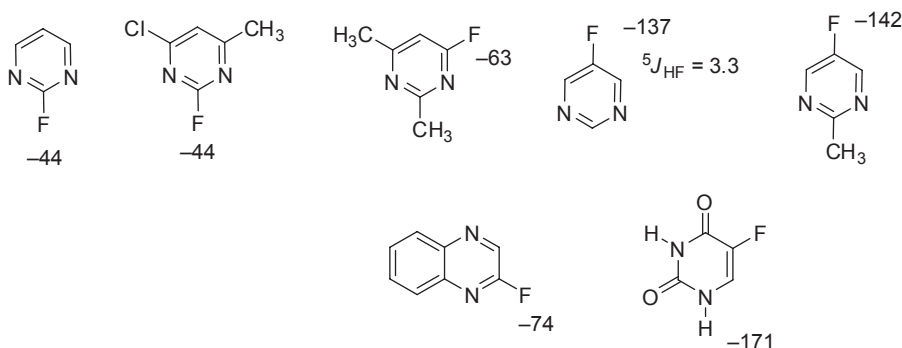
**FIGURE 3.22.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 1,4-difluorobenzene



**FIGURE 3.23.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1,2-difluorobenzene

significantly affect its chemical shift. For all nitrogen and oxygen heterocycles, a fluorine substituent on a carbon bound to the nitrogen or oxygen will be deshielded compared to a fluorine at any other position. The situation is reversed for sulfur heterocycles, although the observed differences are small.

FIGURE 3.24.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1,3-difluorobenzeneFIGURE 3.25.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1,4-difluorobenzene**Scheme 3.59**

**Scheme 3.60****Scheme 3.61**

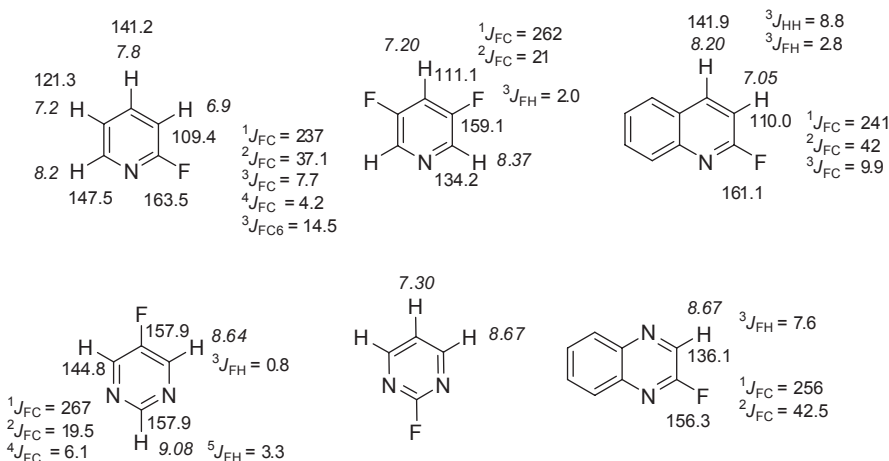
### 3.10.1. Fluoropyridines and Quinolines

In the case of pyridine, large differences in chemical shift are observed for fluorines at the 2-, 3-, and 4-positions, with fluorines at the 2-position of pyridines and quinolines being the most deshielded, and those at the 3-position being the most shielded. (Scheme 3.60).

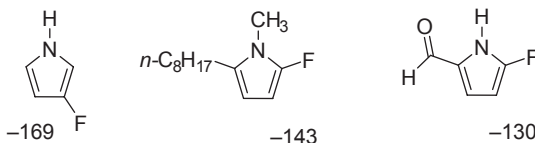
The chemical shifts for fluoropyrimidines, a quinoxaline, and for 5-fluorouracil are also provided in Scheme 3.61.

**3.10.1.1. Carbon and Proton NMR Data.**  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR chemical shift and coupling constant data for 2-fluoropyridine, 2-fluoroquinolines, and 2-fluoroquinoxaline are provided in Scheme 3.62.

### Scheme 3.62



### Scheme 3.63



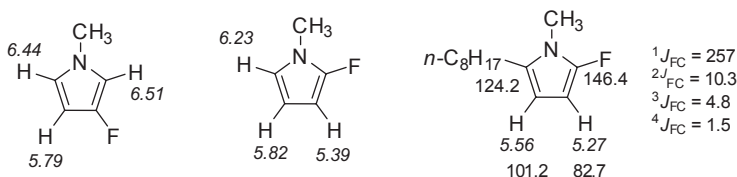
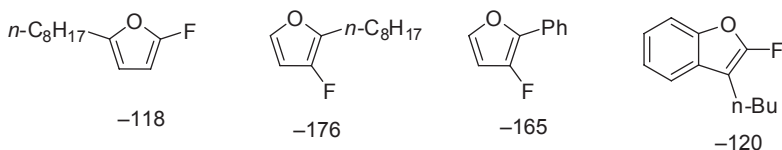
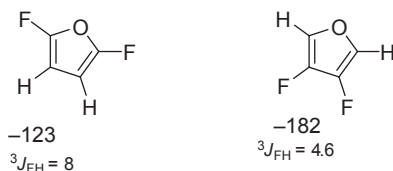
## 3.10.2. Fluoropyrroles

Being electron-rich aromatics, fluorine nuclei on fluoropyrroles are generally somewhat shielded relative to those of fluorobenzenes, but the chemical shifts can be significantly affected by further substitution (Scheme 3.63). Fluorines at the 2-position are much more deshielded than those at the 3-position.

**3.10.2.1. Carbon and Proton NMR Data for Fluoropyrroles.** Some typical proton and carbon chemical shift and coupling constant data are provided in Scheme 3.64.

## 3.10.3. Fluorofurans and Benzofurans

As was the case for pyrroles, fluorine substituents at the 2-position are greatly deshielded relative to those at the 3-position of furans and benzofurans (Scheme 3.65).

**Scheme 3.64****Scheme 3.65****Scheme 3.66**

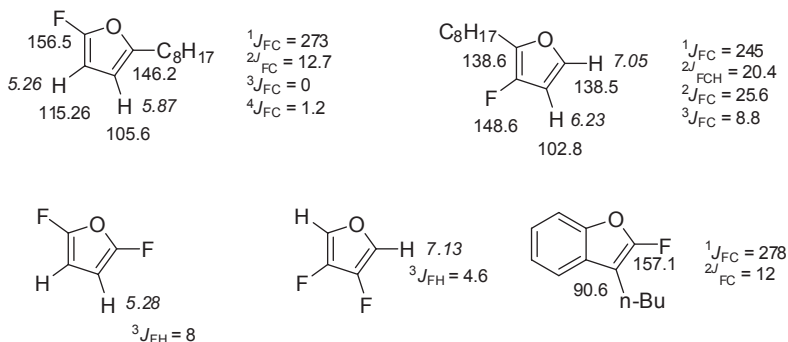
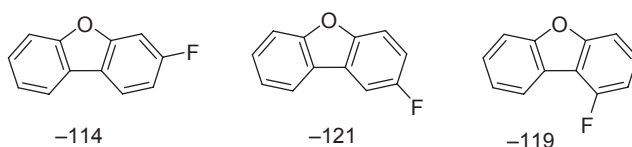
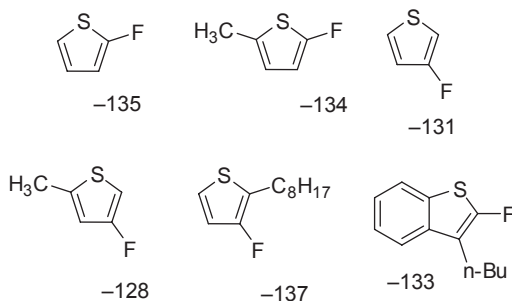
The pair of difluorofurans given in Scheme 3.66 also exhibits the significant difference in fluorine chemical shift between the 2- and the 3-positions of furan.

**3.10.3.1. Carbon and Proton NMR Data.** Some typical proton and carbon chemical shift and coupling constant data for fluorofurans are provided in Scheme 3.67.

**3.10.3.2. Fluorodibenzofurans.** Three fluorodibenzofurans have been reported. Their fluorine NMR data are given in Scheme 3.68.

**3.10.4. Fluorothiophene and Benzothiophene**

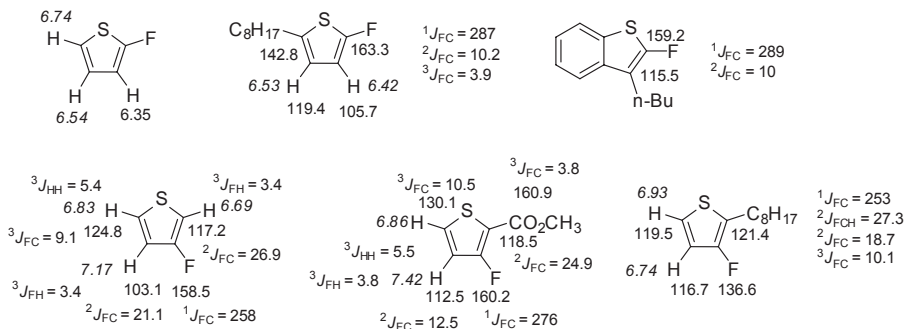
Unlike the nitrogen of pyrroles and the oxygen of furans, the sulfur of thiophenes does not significantly affect fluorine chemical shifts either inductively or as an electron donor. Thus, the fluorine chemical

**Scheme 3.67****Scheme 3.68****Scheme 3.69**

shifts of fluorothiophenes are generally in the region of electron-rich fluorobenzenes (Scheme 3.69). Moreover, in this heterocycle, fluorines at the 2-position are slightly shielded compared to those at the 3-position.

**3.10.4.1. Carbon and Proton NMR Data.** Some typical carbon and proton chemical shift and coupling constant data for fluorothiophenes are given in Scheme 3.70. Note that the two-, three-, and four-bond F—C



**Scheme 3.70**

coupling constants are dampened when the fluorine is bound to the carbon-bearing sulfur.

**3.10.5. Fluoroimidazoles and Pyrazoles**

Fluorine, proton, and carbon NMR spectra for 4-fluoro- and 4,5-difluoroimidazole, for 4-fluoropyrazole, and for substituted 3-fluoropyrazoles have been reported (Scheme 3.71).

Comparing the monofluoropyrazoles with the difluoropyrazoles, notice the significant effect of the *second* fluorine on the chemical shifts of both fluorines!

**3.11. OTHER COMMON GROUPS WITH A SINGLE FLUORINE SUBSTITUENT**

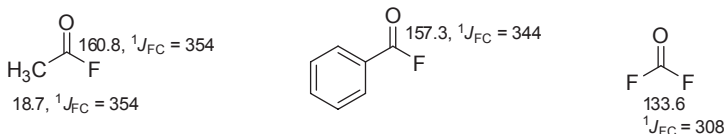
Two other functional groups that contain a single fluorine substituent are acyl fluorides and sulfonyl fluorides. Such fluorines are among the rare few that absorb in the highly deshielded region downfield of  $\text{CFCl}_3$ .

**3.11.1. Acyl Fluorides**

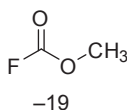
Acyl fluorides are one of the few examples of a single fluorine absorbing at lower field than  $\text{CFCl}_3$  (Scheme 3.72).

**3.11.1.1.  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** Some typical carbon NMR data are given in Scheme 3.73 for acid fluorides and for carbonyl fluoride.

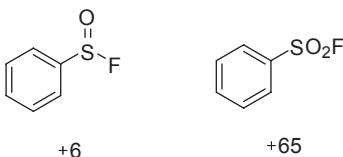


**Scheme 3.73****3.11.2. Fluoroformates**

This class of compounds is exemplified by the data for methyl fluoroformate (Scheme 3.74).

**Scheme 3.74****3.11.3. Sulfinyl and Sulfonyl Fluorides**

Chapter 6 will provide a more thorough coverage of compounds with fluorine bound directly to sulfur, but typical examples of sulfinyl and sulfonyl fluorides are given in Scheme 3.75.

**Scheme 3.75****REFERENCES**

1. Brey, W. S. *Magn. Res. Chem.* **2008**, 46, 480–492.
2. Weigert, F. J. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 46, 375–384.
3. Hirano, T.; Nonogama, S.; Miyajima, T.; Kurita, Y.; Kawamura, T.; Sato, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 606–607.
4. Butt, G.; Cilmi, J.; Hoobin, P. M.; Topsom, R. D. *Spectrochim. Acta Part A* **1980**, 36A, 521–524.

5. Simonnin, M.-P. *J. Organometal. Chem.* **1966**, 5, 155–165.
6. Fifolt, M. J.; Sojka, S. A.; Wolfe, R. A.; Hojnicki, D. S.; Bieron, J. F.; Dinon, F. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3019–3023.
7. Lutnaes, B. F.; Luthe, G.; Brinkman, U. A. T.; Johansen, J. E.; Krane, J. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43, 588–594.
8. Gribble, G. W.; Keavy, D. J.; Olson, E. R.; Rae, I. D.; Staffa, A.; Herr, T. E.; Ferrara, M. B.; Contreras, R. H. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 422–432.



## CHAPTER 4

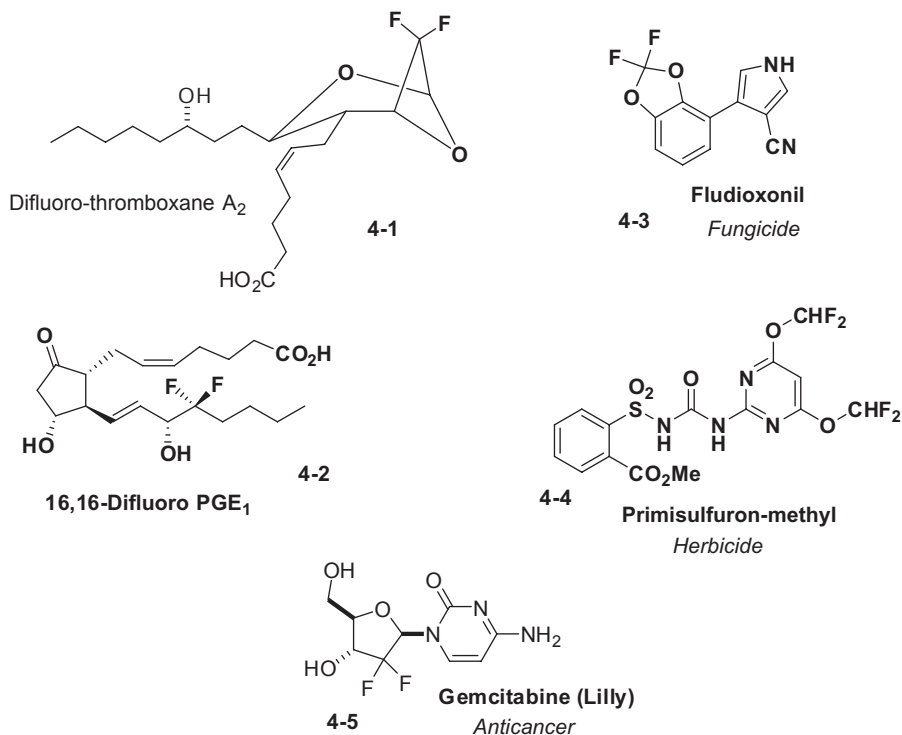
---

# THE CF<sub>2</sub> GROUP

---

### 4.1. INTRODUCTION

The difluoromethylene (CF<sub>2</sub>) group is encountered in a large variety of environments within molecules of pharmaceutical and agrochemical interest. It imparts significant effects upon the acidity and basicity of proximate OH and NH functions, and it has significant effects upon the reactivity of most organic functional groups because of fluorine's potent inductive, electron-withdrawing power. Thus, the CF<sub>2</sub> group can function as an important structural component within a molecule, having a significant impact upon that molecule's chemical and biological activity.<sup>1</sup> A few illustrative examples of bioactive compounds that contain a difluoromethylene group are (a) the difluoro analogue of thromboxane A<sub>2</sub> (**4-1**), which enhances the bioactivity of the powerful vasoconstrictor and platelet-aggregating nonfluorinated compound while greatly enhancing its hydrolytic stability; (b) the fluorinated prostaglandin antifertility drug 16,16-difluoro PGE<sub>1</sub> (**4-2**), in which the CF<sub>2</sub> group enhances the acidity and inhibits the metabolic oxidation of its neighboring OH group while enhancing the activity of the compound; (c) the fungicide fludioxonil (**4-3**); (d) the herbicide primisulfuron-methyl (**4-4**), the CF<sub>2</sub> groups of which impart multiple beneficial effects upon their efficacy as agrochemicals, and (e) the anticancer drug gemcitabine (**4-5**) (Fig. 4.1).



**FIGURE 4.1.** Examples of bioactive compounds containing a CF<sub>2</sub> group

Therefore, it is quite common for organic chemists with an interest in designing and synthesizing novel bioactive compounds to consider how a well-placed CF<sub>2</sub> group may help them attain their goals. This will require that they be able (a) to synthesize and (b) to characterize the structures of new compounds that they prepare, which contain CF<sub>2</sub> groups in specific structural environments. Explicit interpretation of the <sup>19</sup>F NMR spectra of such compounds usually will provide definitive structural characterization, especially when combined with <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra. The chemical shift and coupling constant data contained in this chapter should be all that one needs to derive the most information possible from fluorine, proton, and carbon NMR spectra of compounds containing a CF<sub>2</sub> group.

#### 4.1.1. Chemical Shifts—General Considerations

The CF<sub>2</sub> group exhibits a wide range of chemical shift possibilities, with, for example, difluoromethane compounds appearing at both

extremes, upfield at  $-143.6$  ppm for CF<sub>2</sub>H<sub>2</sub> and downfield at  $+18.6$  ppm for CF<sub>2</sub>I<sub>2</sub>.

However, realistically, most CF<sub>2</sub> groups that one would encounter in molecules of synthetic interest to organic chemists have <sup>19</sup>F chemical shifts that lie within the much narrower range of  $-80$  to  $-120$  ppm. In fact the lack of sensitivity to structural environment of a CF<sub>2</sub> group can sometimes be quite surprising, a good example being the similarity of chemical shifts for the vinylic and alkyl CF<sub>2</sub> groups in CF<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub> ( $\delta -81.8$ ) and CH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ( $\delta -84.5$ ), respectively.

When looking at the different classes of CF<sub>2</sub> compounds, those bound to saturated and unsaturated carbon, those bound to hydrogen, and those bound to heteroatoms and proximate to functional groups, it will be seen that there are predictable trends in chemical shifts.

#### 4.1.2. Spin–Spin Coupling Constants—General Considerations

With respect to *spin–spin coupling constants*, although not as large as those to a single fluorine substituent, the normal three-bond H–F spin–spin coupling constants between a CF<sub>2</sub> group and vicinal hydrogens remain quite large and consistent in magnitude (generally between 15 and 22 Hz).

Geminal, two-bond H–F coupling constants for CF<sub>2</sub>H groups are *larger* than those seen for CH<sub>2</sub>F groups and are usually in the range of 57 Hz.

One-bond F–C coupling constants for –CF<sub>2</sub>– or –CF<sub>2</sub>H groups are in the 234- to 250-Hz range, which is characteristically larger than the 160–170 Hz observed for –CHF– or –CH<sub>2</sub>F groups, but is much smaller than the 275–285 Hz observed for CF<sub>3</sub> groups.

Two-bond F–F coupling constants between diastereotopic fluorines in a CF<sub>2</sub> group can be quite variable. They can be as small as 14 Hz for some vinylic C = CF<sub>2</sub> groups (see Section 4.7.1), of moderate magnitude ( $\sim 50$  Hz) for cyclopropyl CF<sub>2</sub> groups, or as large as 240–285 Hz for diastereotopic, acyclic CF<sub>2</sub> groups.

## 4.2. SATURATED HYDROCARBONS CONTAINING A CF<sub>2</sub> GROUP<sup>2</sup>

The rules governing trends in chemical shift for hydrocarbon CF<sub>2</sub> groups are virtually the same as those that govern monofluoroalkanes. Thus, the fluorine nuclei within *primary* CF<sub>2</sub> groups (that is, CF<sub>2</sub>H groups) are the most shielded, with secondary CF<sub>2</sub> groups (i.e., those



bound to two alkyl groups) being substantially deshielded (20–30 ppm). Again, branching of the chain near the CF<sub>2</sub> group increases the shielding of both 1° and 2° CF<sub>2</sub> groups (that is more negative chemical shifts).

#### 4.2.1. Alkanes Bearing a Primary CF<sub>2</sub>H Group

Typical <sup>19</sup>F chemical shifts for *n*-C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>CF<sub>2</sub>H compounds are between –116 and –117 ppm, with the usual branching effects being observed. Thus, a CF<sub>2</sub>H group attached to a secondary carbon is more shielded (7–10 ppm), and one attached to a tertiary carbon is still farther upfield.

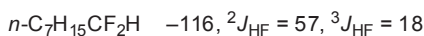
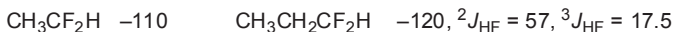
The coupling constants given in Scheme 4.1 are typical two- and three-bond F–H values for such systems.

When a <sup>19</sup>F NMR spectrum is obtained for typical compounds containing a CF<sub>2</sub>H group, scanning the usual huge range for fluorine NMR, from about 0 to –220 ppm, the signals will generally look like singlets (in spite of the typical F–H coupling constant of 58 Hz), as can be seen in Fig. 4.2, for the spectrum of 1,1-difluorobutane. However, when one expands the region of the signal, one can clearly see both the larger, two-bond H–F coupling and the smaller three-bond H–F coupling, as depicted in the expanded inset in the figure. The chemical shift and coupling constant data for this fluorine spectrum of 1,1-difluorobutane are as follows: δ –116.4 (d of t, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 58 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 16.6 Hz).

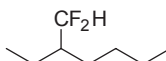
When the CF<sub>2</sub>H is attached to a carbocyclic ring, its chemical shift is not significantly affected (Scheme 4.2) as compared to the analogous acyclic systems above.

#### **Scheme 4.1**

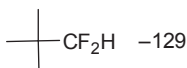
Primary CF<sub>2</sub>H groups



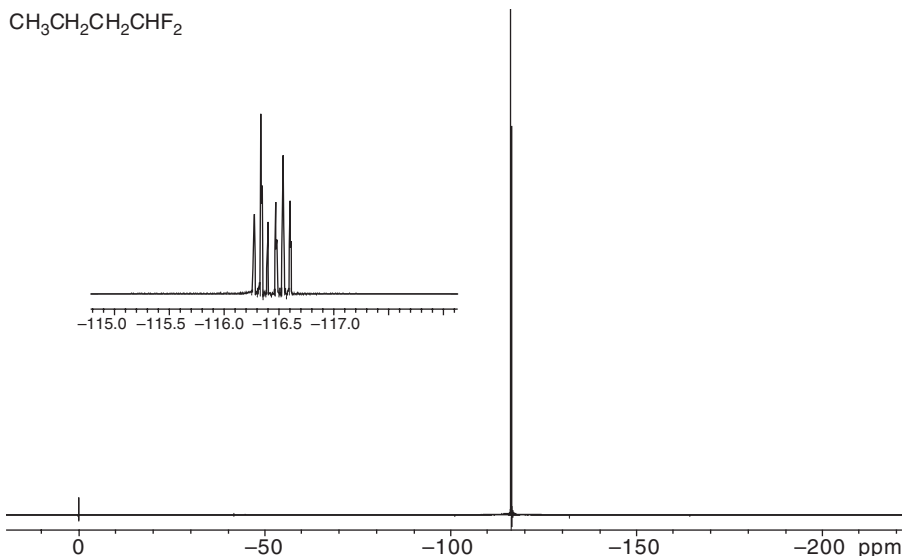
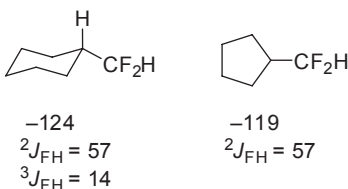
–127



–123



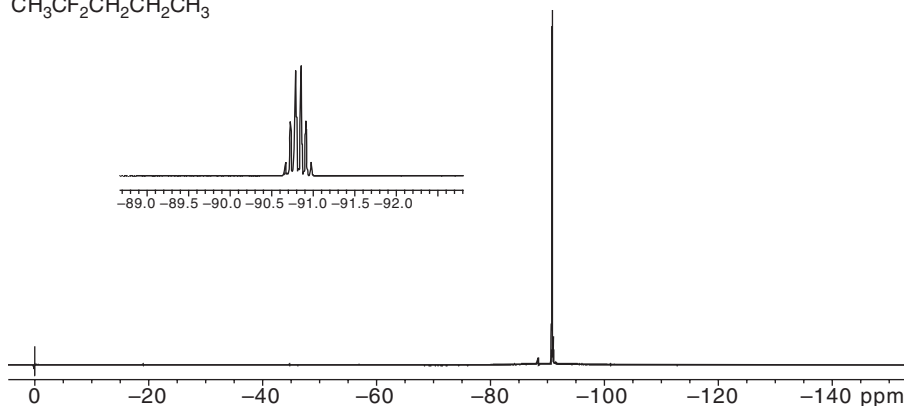
–129

FIGURE 4.2. <sup>19</sup>F NMR spectrum of 1,1-difluorobutane**Scheme 4.2****4.2.2. Secondary CF<sub>2</sub> Groups**

Alkanes that contain an internal CF<sub>2</sub> group exhibit a significant downfield shift (15–20 ppm) in their <sup>19</sup>F NMR spectra compared to those compounds bearing a CF<sub>2</sub>H group, typically absorbing at about -102 ppm. Again, there is a significant shielding impact due to branching as can be seen in Scheme 4.3.

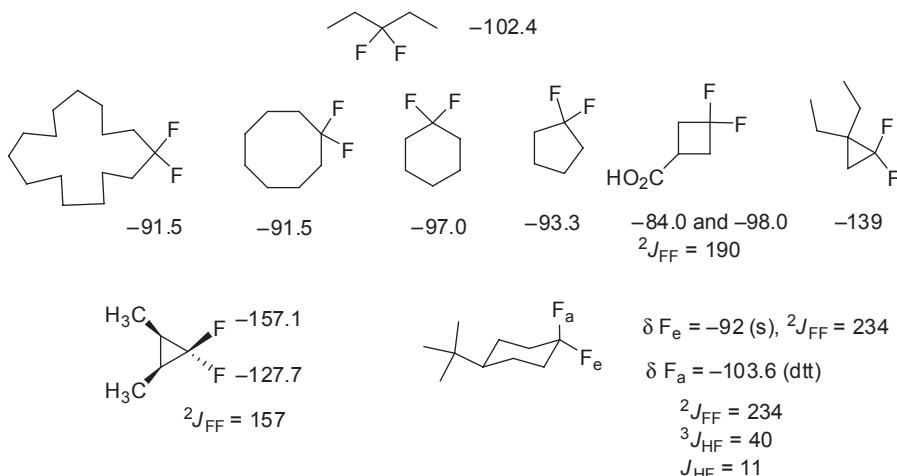
A typical <sup>19</sup>F NMR spectrum of a compound with a secondary CF<sub>2</sub> group, that of 2,2-difluoropentane, is given in Fig. 4.3. Its single signal appears as a sextet at -90.8 ppm with identical three-bond coupling of 18.6 Hz to both its vicinal CH<sub>2</sub> and its CH<sub>3</sub> protons.

CF<sub>2</sub> groups within a *carbocyclic ring system* are unremarkable, generally absorbing slightly downfield from those contained in a straight-chain acyclic system, with the remarkable exception of cyclopropane

**Scheme 4.3**Secondary CF<sub>2</sub> groupsCH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -84.5, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 18CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -93.3CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -102.4(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -102.2CH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>**FIGURE 4.3.** <sup>19</sup>F NMR spectrum of 2,2-difluoropentane

systems, the fluorines of which exhibit a characteristic (~40 ppm) upfield shift to absorb at about -139 ppm (Scheme 4.4).

Note the very large difference in chemical shift between axial and equatorial fluorines in the rigid 4-*t*-butyl-1,1-difluorocyclohexane system (11.6 ppm), with axial fluorines being more shielded. Of course, because of the presence of the *t*-butyl group, the axial and equatorial fluorines cannot interchange via a ring-flipping process. However, in 1,1-difluorocyclohexane itself, the interchange of axial and equatorial fluorines can be readily examined via *dynamic NMR*. In spite of the fact that the energy required for ring flip in fluorinated cyclohexanes is not much different from that of cyclohexane itself ( $\Delta G^\ddagger$  = approx. 10 kcal mol<sup>-1</sup>), the relatively huge difference in axial–equatorial fluorine chemical shifts causes the CF<sub>2</sub> group of 1,1-difluorocyclohexane to exhibit broadening, even at room temperature, with coalescence occurring at a much higher temperature than for non-fluorine-containing systems. Equation 4.1 defines the relationship between  $\Delta G^\ddagger$ , coalescence temperature, and chemical shift difference of the equilibrating nuclei.

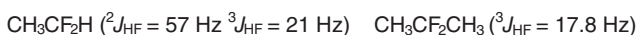
**Scheme 4.4**

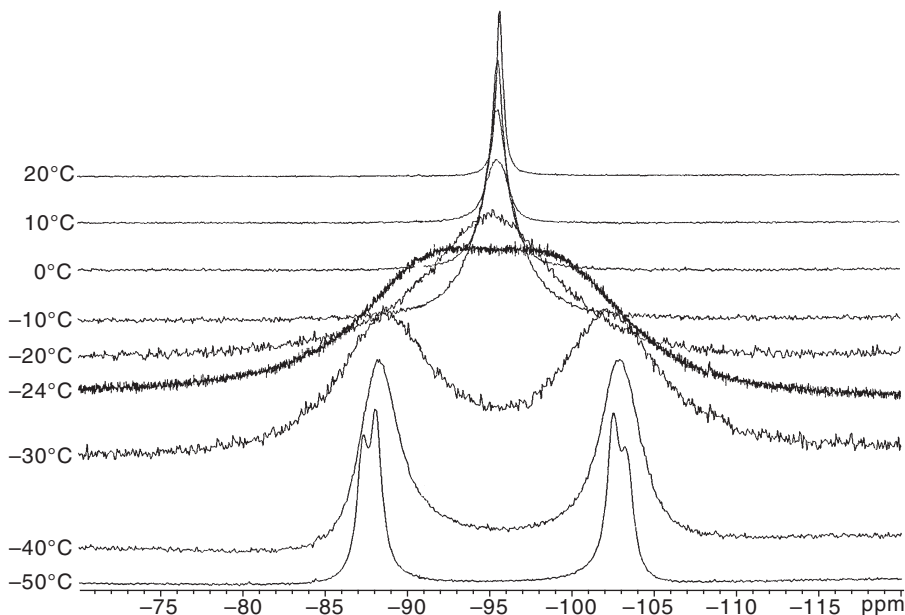
$$\Delta G^\ddagger (\text{in kcal mol}^{-1}) = 4.57 \times 10^{-3} \cdot T_c (9.97 + \log T_c - \log |v_A - v_B|) \quad (4.1)$$

The temperature dependence of the <sup>19</sup>F NMR spectrum of 1,1-difluorocyclohexane is shown in Fig. 4.4. With an observed Δν of 15.3 ppm (4315 Hz) and a coalescence temperature (T<sub>c</sub>) of 249 K, the ΔG<sup>‡</sup> for ring flipping of 1,1-difluorocyclohexane is calculated to be 9.9 kcal mol<sup>-1</sup>. One can see the axial–equatorial AB system emerging in the -50 °C spectrum.

**4.2.3. Comments on Coupling Constants**

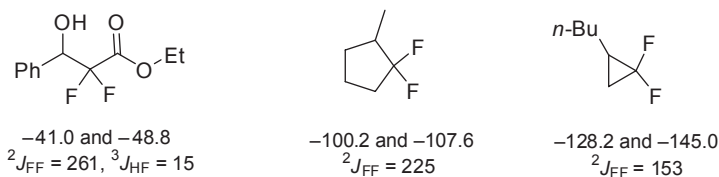
Two-bond F–H coupling constants within CF<sub>2</sub>H groups are almost invariably around 57 Hz regardless of the environment. Three-bond F–H coupling constants between CF<sub>2</sub>H or CF<sub>2</sub> groups and vicinal hydrogens are usually in the 18 to 20 Hz range (Scheme 4.5).

**Scheme 4.5**



**FIGURE 4.4.** Temperature dependence of  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1,1-difluorocyclohexane

**Scheme 4.6**



**4.2.3.1. Coupling between Diastereotopic CF<sub>2</sub> Atoms.** The three examples below provide insight into trends observed for the geminal coupling constants between diastereotopic fluorine atoms. Diastereotopic fluorines in an *acyclic* CF<sub>2</sub> group appear to have generally the largest observed geminal coupling constants, ranging from about 250 to 290 Hz. Those in six- and five-membered rings are slightly smaller, but the geminal coupling constants for CF<sub>2</sub> groups within a cyclobutane or cyclopropane ring are characteristically much smaller, in the 190- and 150-Hz range, respectively (Scheme 4.6).

Although Fig. 4.4 showed the AB system of 1,1-difluorocyclohexane emerging, Fig. 4.5 provides a classic example a CF<sub>2</sub> AB system, that which derives from the two diastereotopic fluorines in *n*-butyl 2,2-difluorocyclopropanecarboxylate. In this case,  $^2J_{\text{AB}} = 164$  Hz.

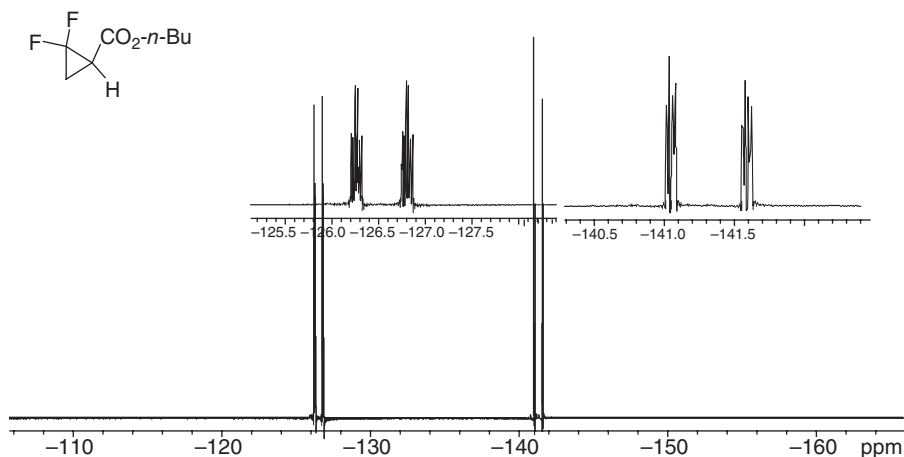


FIGURE 4.5. <sup>19</sup>F NMR spectrum of *n*-butyl 2,2-difluorocyclopropanecarboxylate

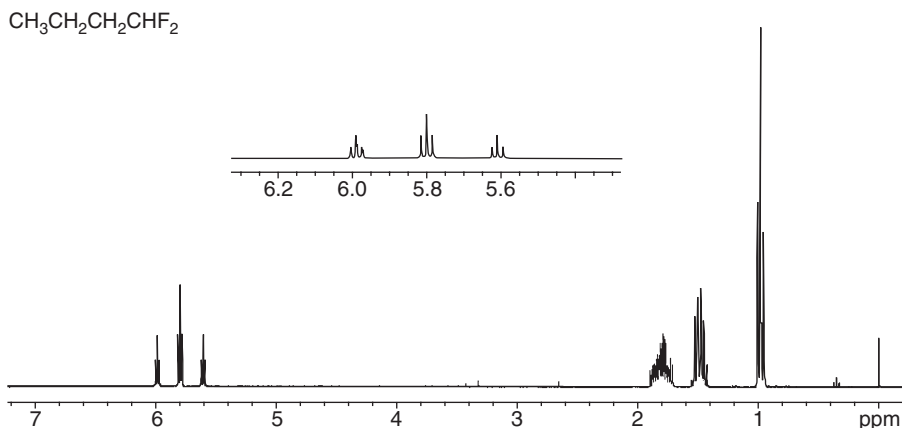
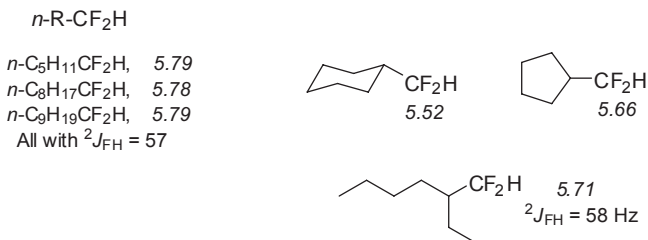
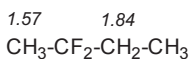


FIGURE 4.6. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 1,1-difluorobutane

#### 4.2.4. Pertinent <sup>1</sup>H Chemical Shift Data

Proton chemical shifts for CF<sub>2</sub>H groups at the terminus of a straight-chained saturated hydrocarbon appear almost invariably at about 5.79 ppm. When the CF<sub>2</sub>H group is attached to secondary carbon, it appears at a slightly higher field. <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> coupling constants for such systems are always about 56–58 Hz (Scheme 4.7).

A typical proton NMR spectrum for a primary CF<sub>2</sub>H system, that of 1,1-difluorobutane, is given in Fig. 4.6. Note the characteristically large two-bond F–H coupling constant of 57 Hz, along with the small

**Scheme 4.7**<sup>1</sup>H chemical shifts for hydrocarbon CF<sub>2</sub>H protons**Scheme 4.8**

three-bond H–H coupling constant of 4.5 Hz depicted in the inserted expansion. Complete details as to chemical shift and coupling constant data for this proton spectrum of 1,1-difluorobutane are as follows:  $\delta$  0.98 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (sextet, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 5.80 (t of t, <sup>2</sup>*J*<sub>FH</sub> = 57 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 4.5 Hz, 1H).

Typical chemical shifts for CH<sub>3</sub> and CH<sub>2</sub> groups contiguous to a CF<sub>2</sub> group are given in Scheme 4.8.

Vicinal coupling constants between fluorine and hydrogen are generally between 18–20 Hz for both primary and secondary CF<sub>2</sub> groups. On the other hand, H–H coupling constants between vicinal hydrogens are much smaller in these compounds, between 4 and 8 Hz.

Figure 4.7 provides a typical <sup>1</sup>H NMR spectrum of a hydrocarbon containing a secondary CF<sub>2</sub> group. In this spectrum, one can distinguish the triplet at 1.58 ppm deriving from the C-1 methyl group, which is coupled to the two adjacent fluorines of the CF<sub>2</sub> group with a characteristically large 18.6 Hz three-bond F–H coupling constant. Note the triplet at  $\delta$  0.96 deriving from the C-5 methyl group, which has the characteristically much smaller characteristic three-bond H–H coupling constant of 7.5 Hz. Complete details as to chemical shift and coupling constant data for this proton spectrum of 2,2-difluoropentane are as follows:  $\delta$  0.96 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 3H), 1.51 (sextet, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H), and 1.58 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>FH</sub> = 18.6 Hz, 3H), 1.81 (m, 2H).

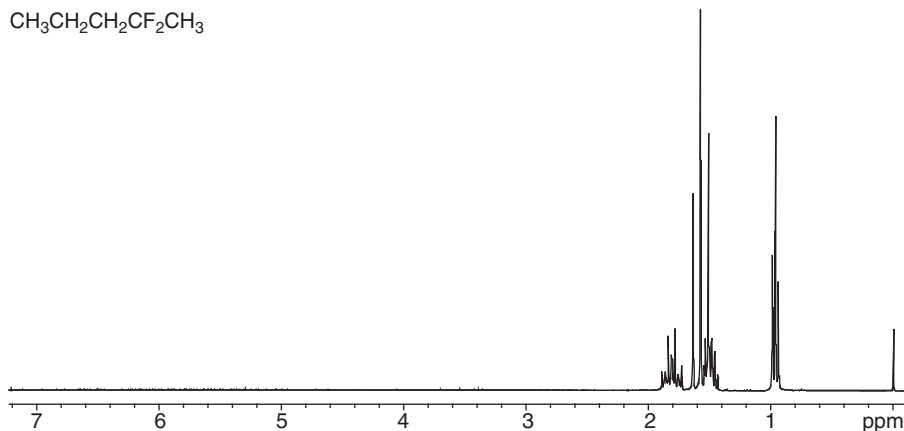


FIGURE 4.7. <sup>1</sup>H NMR spectrum of 2,2-difluoropentane

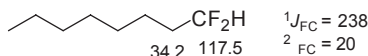
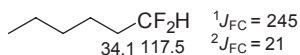
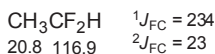
#### 4.2.5. Pertinent <sup>13</sup>C NMR Data

Both the <sup>13</sup>C chemical shifts and the F—C coupling constants for CF<sub>2</sub> carbons are quite characteristic in value, as can be seen from the examples in Scheme 4.9. A review article on <sup>13</sup>C NMR spectra of fluorinated cyclopropanes has recently appeared.<sup>3</sup>

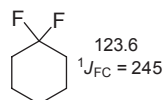
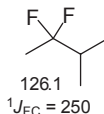
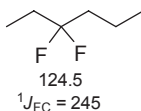
Typical examples of such spectra, those of 1,1-difluorobutane and 2,2-difluoropentane, are given in Figs. 4.8 and 4.9, respectively. The chemical shift and F—C coupling constant data for each are given below the respective spectra.

#### Scheme 4.9

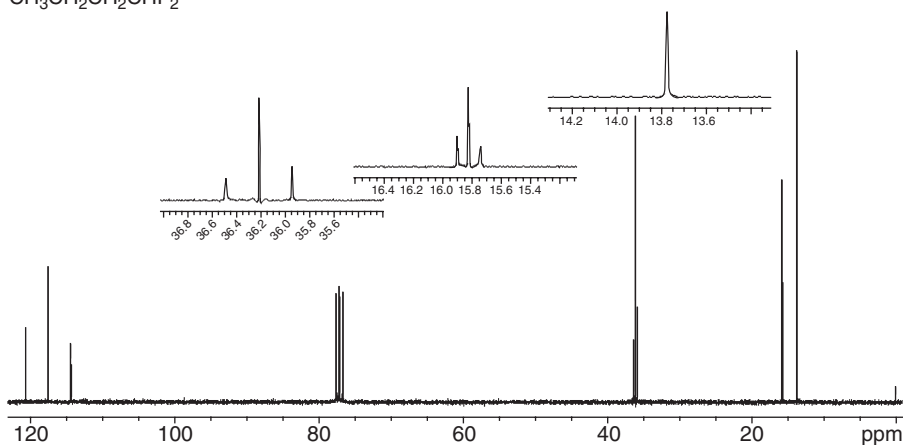
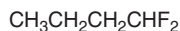
Primary  
systems



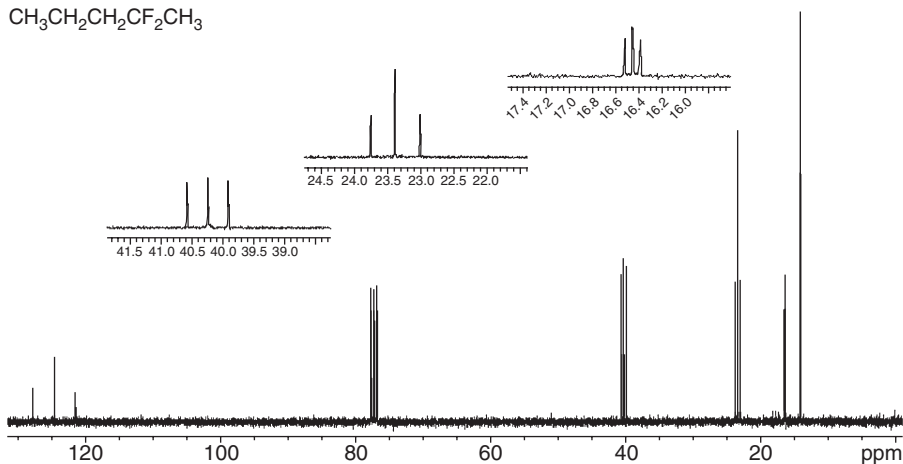
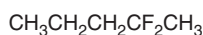
Secondary  
systems







**FIGURE 4.8.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1,1-difluorobutane.  $\delta$  117.59 (t,  $^1J_{\text{FC}} = 239\text{Hz}$ ), 36.23 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 20\text{Hz}$ ), 15.84 (t,  $^3J_{\text{FC}} = 6.0\text{Hz}$ ), 13.79 (s)



**FIGURE 4.9.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 2,2-difluoropentane.  $\delta$  124.57 (t,  $^1J_{\text{FC}} = 238\text{Hz}$ ), 40.25 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 25\text{Hz}$ ), 23.39 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 28\text{Hz}$ ), 16.46 (t,  $^3J_{\text{FC}} = 4.8\text{Hz}$ ), 14.11 (s)

### 4.3. INFLUENCE OF SUBSTITUENTS/FUNCTIONAL GROUPS

Electronegative substituents, such as halogens, alcohol, and ether functions, deshield the fluorine nuclei of CF<sub>2</sub> groups when they are attached directly to the carbon bearing the two fluorine substituents, whereas electronegative substituents at the  $\beta$ -position always have a shielding influence.

### 4.3.1. Halogen Substitution

As was the case for the monofluoro series, halogens attached directly to the  $\text{CF}_2$  carbon deshield the fluorine nuclei (Tables 4.1 and 4.2). Iodine has the greatest deshielding effect:  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ .

The chemical shifts for  $\text{CF}_2\text{X}$  groups attached to either aliphatic or aromatic systems are similar and are characteristic for  $\text{X} = \text{Cl}$  or  $\text{Br}$ , as seen in Scheme 4.10.

Halogens at the  $\beta$ -position routinely give rise to *shielding* of the fluorine nuclei of primary  $\text{CF}_2\text{H}$  groups, with  $\beta$ -fluorine imparting a greater shielding impact than chlorine (Table 4.3).<sup>4</sup>

The data in Table 4.4 for halogenated 2,2-difluoropropanes indicate a similar shielding influence by  $\beta$ -halogens on secondary  $\text{CF}_2$  groups.<sup>5,6</sup>

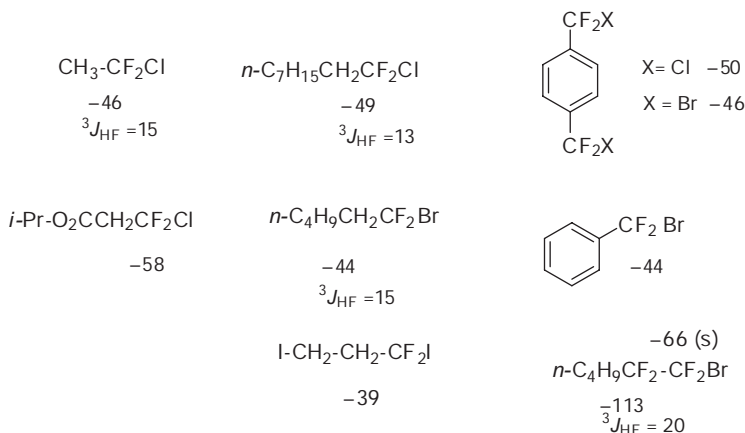
**TABLE 4.1.**  $^{19}\text{F}$  Chemical Shifts of  $\text{X}-\text{CF}_2\text{H}$  Compounds,  $\delta$  (ppm)

| $\text{X}-\text{CF}_2\text{H}$ |        |               |       |     |     |     |
|--------------------------------|--------|---------------|-------|-----|-----|-----|
| X                              | H      | $\text{CH}_3$ | F     | Cl  | Br  | I   |
| $\delta$                       | -143.6 | -110          | -78.3 | -73 | -70 | -68 |

**TABLE 4.2.**  $^{19}\text{F}$  Chemical Shifts of  $\text{X}_2\text{CF}_2$  Compounds,  $\delta$  (ppm)

| $\text{X}_2\text{CF}_2$ |        |               |       |      |      |       |
|-------------------------|--------|---------------|-------|------|------|-------|
| X                       | H      | $\text{CH}_3$ | F     | Cl   | Br   | I     |
| $\delta$                | -143.6 | -84.5         | -64.6 | -6.8 | +6.3 | +18.6 |

**Scheme 4.10**



**TABLE 4.3. <sup>19</sup>F Chemical Shifts of Primary CF<sub>2</sub>H Compounds—Effect of β-Halogen**

|        | CH <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> H | XCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H | X <sub>2</sub> CHCF <sub>2</sub> H            | X <sub>3</sub> CCF <sub>2</sub> H |
|--------|-----------------------------------|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| X = Cl |                                   | −120                               | −124  | −122                              |
| X = F  | −110                              | −130                               | −138  | −142                              |
|        |                                   |                                    | Also: CHClFCF <sub>2</sub> H<br>AB −131, −132 |                                   |

**TABLE 4.4. <sup>19</sup>F Chemical Shifts of Secondary CF<sub>2</sub> Groups—Effect of β-Halogen**

|        | CH <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | XCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | X <sub>2</sub> CHCF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | X <sub>3</sub> CCF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                         |
|--------|---|--|--|---|
| X = Cl |   | −95  | −98  | −100  |
| X = F  | −85   | −103   | −109   | −111  |
|        |   |  |  | <sup>3</sup> J <sub>H,F</sub> = 18.7 Hz                                 |
|        |   |  |  | CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub><br>−121 |

**TABLE 4.5. <sup>19</sup>F Chemical Shifts of CF<sub>2</sub>Cl Compounds—Effect of β-Halogen**

|        | CH <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> Cl | XCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> Cl | X <sub>2</sub> CHCF <sub>2</sub> Cl | X <sub>3</sub> CCF <sub>2</sub> Cl |
|--------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| X = Cl |                                    | −59                                 | −62                                 | −65                                |
| X = F  | −47                                | −66                                 | −74                                 | −75                                |

**Scheme 4.11**

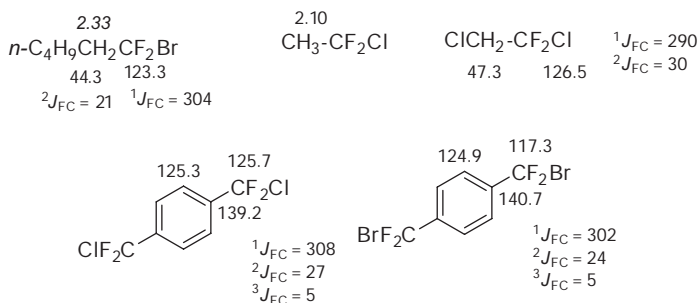
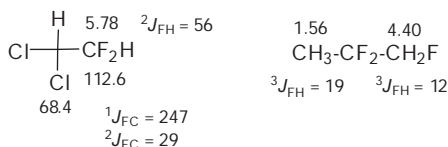
|  |  |  |
|--|--|--|
| PhCF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub><br>−87.9<br><sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 18        | vs.  | PhCF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br<br>−98.2<br><sup>3</sup> J <sub>FH</sub> = 14                           |
| CH <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub><br>−91 | BrCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub><br>−99.2 | ICH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub><br>−94.9<br><sup>3</sup> J <sub>HF</sub> = 14 |

There is an old but good review dealing with chemical shift and coupling constant data for chlorodifluorocyclopropanes.<sup>7</sup>

β-Halogens also give rise to shielding of the fluorines of CF<sub>2</sub>Cl groups (Table 4.5).<sup>4</sup>

There are limited related data available dealing with the influence of β-Br or I substitution, but the few that are given in Scheme 4.11 indicate that fluorines are also shielded by β-bromine or iodine.

Although there are no clearly illustrative examples available in the literature, one would expect (based upon the limited data for mono-fluoro- and trifluoromethyl systems) that electronegative substituents

**Scheme 4.12****Scheme 4.13**

at the  $\gamma$ - or  $\delta$ -position relative to  $\text{CF}_2$  will have little effect (or a slightly shielding) effect upon  $\text{CF}_2$  chemical shifts.

**4.3.1.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** Proton and carbon data are presented in Scheme 4.12 for some compounds bearing the  $\text{CF}_2\text{Cl}$  or  $\text{CF}_2\text{Br}$  groups. Notable are the much larger one-bond F–C coupling constants for  $\text{CF}_2\text{X}$  than  $\text{CF}_2\text{H}$ , which can probably be attributed to the greater degree of s-character of the carbon orbitals bound to fluorine in  $\text{CF}_2\text{Cl}$  than to the  $\text{CF}_2\text{H}$  fluorines.

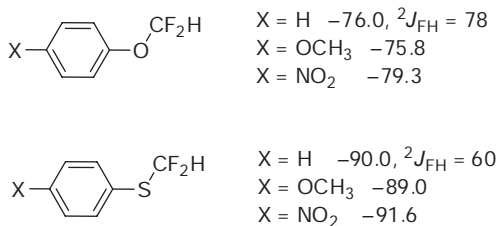
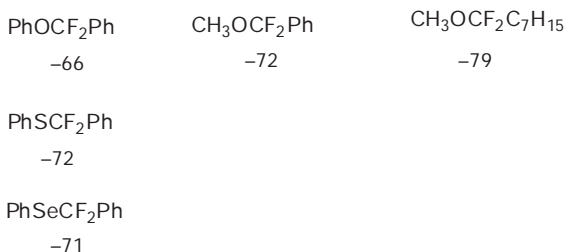
Data related to the effect of  $\beta$ -halogen on the *proton* and carbon chemical shifts of  $\text{CF}_2\text{H}$  or  $\text{CF}_2$  groups are scarce (Scheme 4.13), although there is a recent review of  $^{13}\text{C}$  spectra of chlorofluorocyclopropanes.<sup>3</sup>

### 4.3.2. Alcohol, Ether, Thioether, and Related Substituents

All Group 6 element substituents deshield the fluorine nuclei of  $\text{CF}_2$  groups when directly attached to the  $\text{CF}_2$  group, oxygen substituents having the greatest influence (Table 4.6). Whereas the fluorines of a  $\text{CF}_3$  group became progressively more deshielded when bound to O, S, Se, and Te, one can see that this is not the case for the  $\text{CF}_2\text{H}$  group

**TABLE 4.6. <sup>19</sup>F Chemical Shifts of CH<sub>3</sub>XCf<sub>2</sub>H Compounds—Effect of α-Substitution**

| X | CH <sub>2</sub> | O     | S     | Se    | Te    |
|---|-----------------|-------|-------|-------|-------|
| δ | -120            | -86.9 | -96.4 | -94.4 | -91.8 |

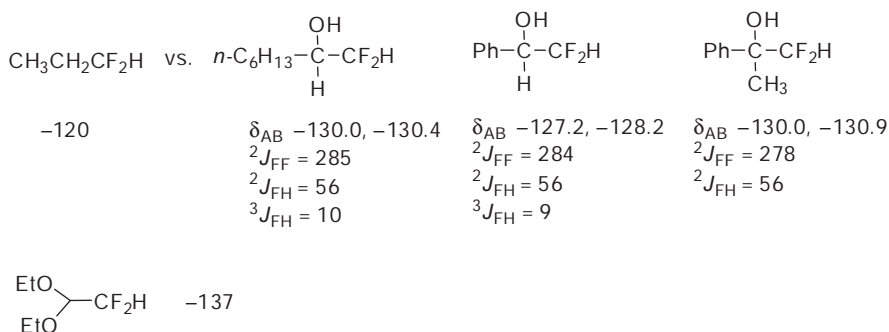
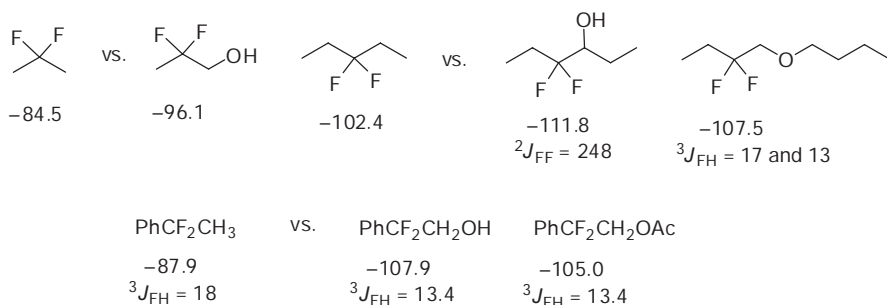
**Scheme 4.14****Scheme 4.15**

where, compared to O, S leads to shielding, with Se and Te then deshielding relative to S, but with all shielding more than O.

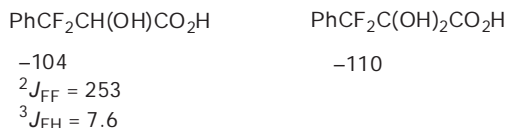
Compounds with the OCF<sub>2</sub>H and SCF<sub>2</sub>H groups attached to aromatic ring systems are quite common in bioactive compounds. The examples in Scheme 4.14 are representative of the fluorine chemical shifts and coupling constants that should be expected for such compounds. Note that the <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> coupling constants for OCF<sub>2</sub>H compounds are not in the 56- to 58-Hz range that is characteristic of carbon-bound CF<sub>2</sub>H groups, but are significantly larger.

Secondary CF<sub>2</sub> groups are affected similarly by O, S, and Se substitution, as is exemplified by the examples in Scheme 4.15.

As was the case with β-halogens, β-hydroxy groups and ether functions shield both primary CF<sub>2</sub>H and secondary CF<sub>2</sub> groups (Schemes 4.16–4.18).

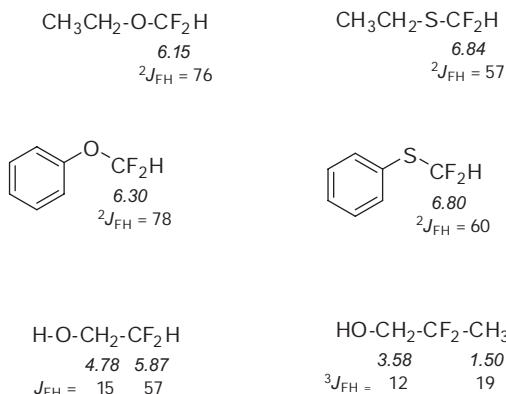
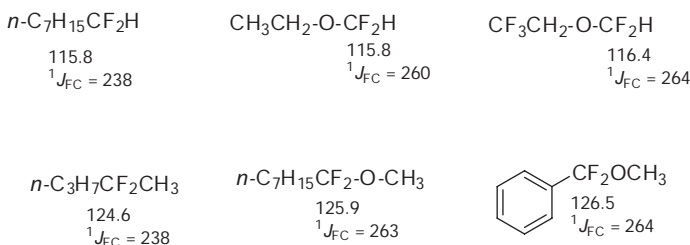
**Scheme 4.16****Scheme 4.17****Scheme 4.18**

Other related compounds:



Again, one would not expect hydroxy or ether substituents more distant (i.e.,  $\gamma$  or  $\delta$ ) to the  $\text{CF}_2$  group to have significant effect upon fluorine chemical shifts.

**4.3.2.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** The  $^1\text{H}$  chemical shifts of  $\text{CF}_2\text{H}$  protons of difluoromethyl ethers lie between 6.00 and 6.3 ppm, with a significantly enhanced F—H two-bond coupling constant of around

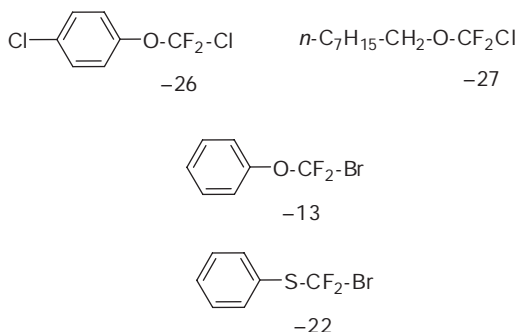
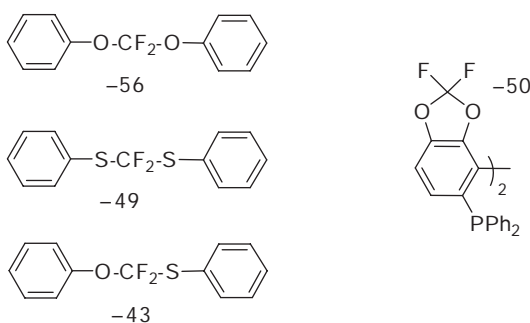
**Scheme 4.19****Scheme 4.20**

Compare the hydrocarbon analogs:



76 Hz (Scheme 4.19). The protons of difluoromethyl sulfides appear still farther downfield at about 6.8 ppm with a more “normal” F–H coupling constant of 57 Hz.

Surprisingly, the  $^{13}\text{C}$  *chemical shifts* of CF<sub>2</sub>H carbons of difluoromethyl ethers and of CF<sub>2</sub> carbons of 1,1-difluoroalkyl ethers are almost unchanged compared to those of the analogous non-ethers. Compare this to the ~40-ppm downfield incremental shift that is generally observed for a hydrocarbon carbon bearing an ether substituent (Scheme 4.20). However, one can distinguish the ether-bound CF<sub>2</sub> groups from the non-ether-bound CF<sub>2</sub> groups on the basis of the

**Scheme 4.21****Scheme 4.22**

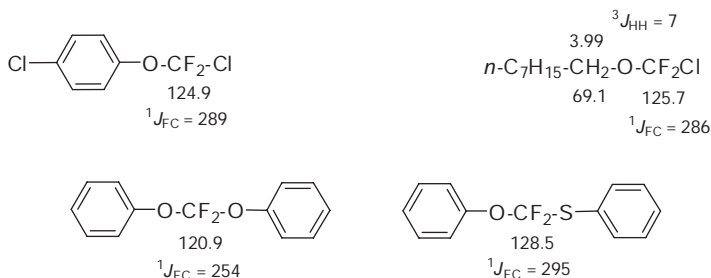
significantly (20–25 Hz) larger one-bond F–C coupling constants of the difluoromethyl ethers.

### 4.3.3. Compounds with Two Different Heteroatom Groups Attached to $CF_2$ Including Chlorodifluoromethyl Ethers

There are an increasing number of compounds being prepared that contain two heteroatoms attached to a  $CF_2$  group, in particular halodifluoromethyl ethers and thioethers, but also  $-OCF_2O-$  and  $-OCF_2S-$  compounds. Some representative examples are given in Schemes 4.21 and 4.22.

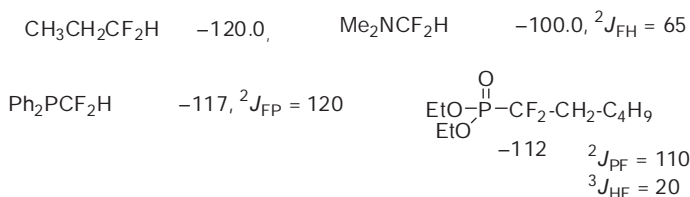
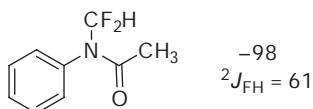
**4.3.3.1.  $^{13}C$  NMR Data.** Some carbon NMR data for  $OCF_2Cl$  groups and others bearing two heteroatoms are provided in Scheme 4.23.

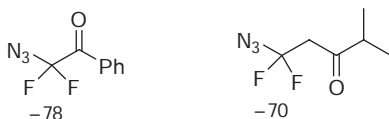
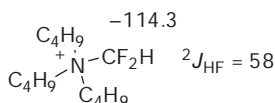
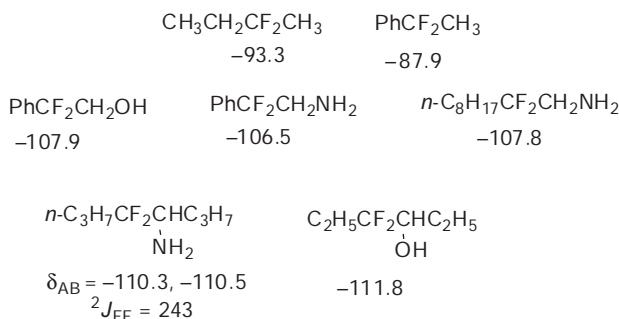


**Scheme 4.23****4.3.4. Amines, Phosphines, and Phosphonates**

Unlike monofluorosystems, which could not tolerate an amino nitrogen bound directly to the carbon bearing fluorine, the CF<sub>2</sub> group has greater thermodynamic (and kinetic) stability, and although uncommon and generally quite reactive, spectra of R<sub>2</sub>NCF<sub>2</sub>H compounds are known. An amino nitrogen gives rise to less deshielding when α-substituted than any of the group 6 atoms, with a phosphine group providing still less deshielding. A phosphonate CF<sub>2</sub> is somewhat more deshielded (Scheme 4.24).

There is also an interesting example of an N-CF<sub>2</sub>H amide (Scheme 4.25).

**Scheme 4.24****Scheme 4.25**

**Scheme 4.26****Scheme 4.27****Scheme 4.28**

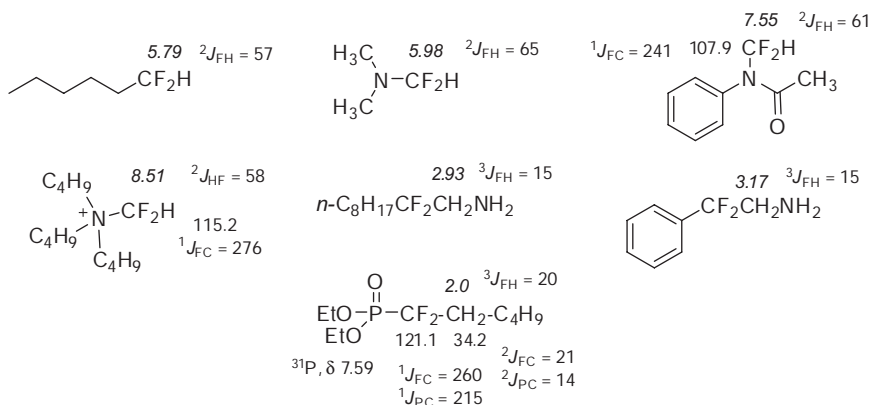
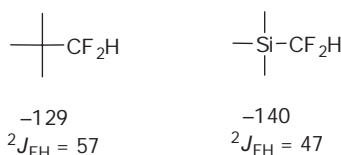
Undoubtedly because of its chemical instability, examples of a secondary  $\text{CF}_2$  group bound to amino nitrogen are rare, with a chemical shift being reported only for  $\text{PhCF}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  (-72 ppm).

Examples of azide bound to a  $\text{CF}_2$  group also are unusual, but two examples are given in Scheme 4.26.

When a  $\text{CF}_2\text{H}$  group is attached to an *ammonium* nitrogen, its fluorines are considerably shielded relative to the respective amine. Thus, the fluorine chemical shifts of difluoromethyl trialkyl ammonium salts are in the -113- to -115-ppm range, as exemplified by difluoromethyl triethyl ammonium chloride (Scheme 4.27).

$\beta$ -Amino groups have a shielding effect on chemical shift similar to that of an OH group (Scheme 4.28).

It should also be noted that although the phenyl substituent gives rise to approximately 5-ppm shielding when it is the only affecting substituent on a  $\text{CF}_2$  group, it appears to have little effect when a more strongly influencing Group like OH,  $\text{NH}_2$ , or carbonyl is also proximate.

**Scheme 4.29****Scheme 4.30**

**4.3.4.1. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Data.** The protons of CF<sub>2</sub>H groups bound to nitrogen are only slightly deshielded as compared to those at the end of an alkyl chain (Scheme 4.29). Again, note the somewhat large  $^2J_{\text{FH}}$  coupling constants for such compounds. The proton, carbon, and phosphorous NMR data are provided for a representative difluorophosphonate.

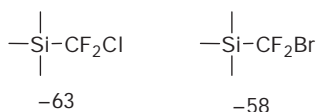
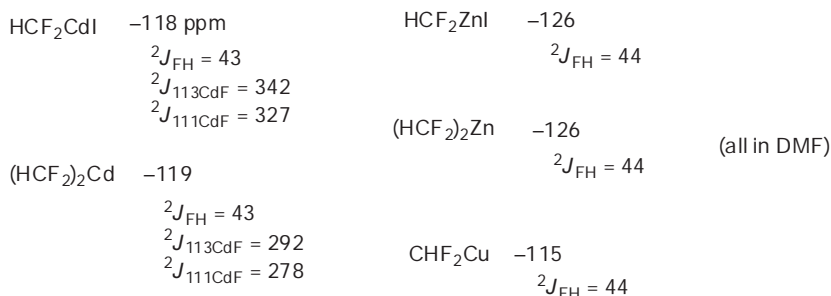
**4.3.5. Silanes**

As was the case with silanes bearing a CH<sub>2</sub>F group, the fluorines of those bearing a CF<sub>2</sub>H group are also considerably shielded by the attached Si substituent (Scheme 4.30).

Fluorine chemical shift data are also given in Scheme 4.31 for silanes bearing a CF<sub>2</sub>-halogen group.

**4.3.6. Organometallics**

Organometallics with either the CHF<sub>2</sub> group or the RCF<sub>2</sub> group directly attached to a metal are not as stable as those of CF<sub>3</sub>. Nevertheless,

**Scheme 4.31****Scheme 4.32**

organocadmium, zinc, and copper derivatives have now been reported (Scheme 4.32).<sup>8</sup>

There do not appear to be proton or carbon spectra available for these compounds, but note the relatively small <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> coupling constants of these compounds.

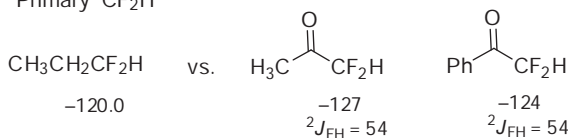
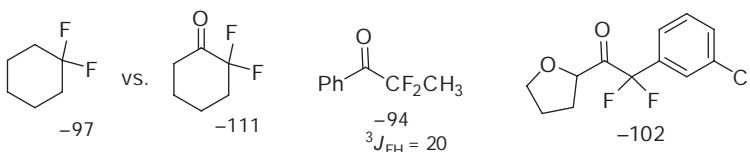
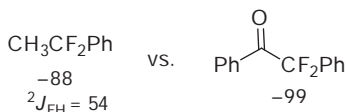
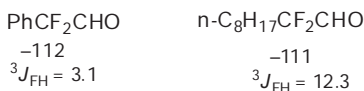
## 4.4. CARBONYL FUNCTIONAL GROUPS

Carbonyl functional groups bound directly to primary CF<sub>2</sub>H or secondary CF<sub>2</sub> groups give rise to shielding of the respective fluorine nuclei by about 10 ppm.

### 4.4.1. Aldehydes and Ketones

Typical chemical shift data for primary (CF<sub>2</sub>H) and secondary (CF<sub>2</sub>) groups proximate to aldehyde or ketone carbonyls are provided in Scheme 4.33. Unfortunately, there does not appear to be any available NMR data for difluoroacetaldehyde.

**4.4.1.1. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Data.** A ketone or aldehyde carbonyl group bound to a CF<sub>2</sub>H group shields its proton slightly (0.1 ppm), and even more surprisingly, it also has a shielding effect upon its carbon chemical

**Scheme 4.33**Primary CF<sub>2</sub>HSecondary CF<sub>2</sub>

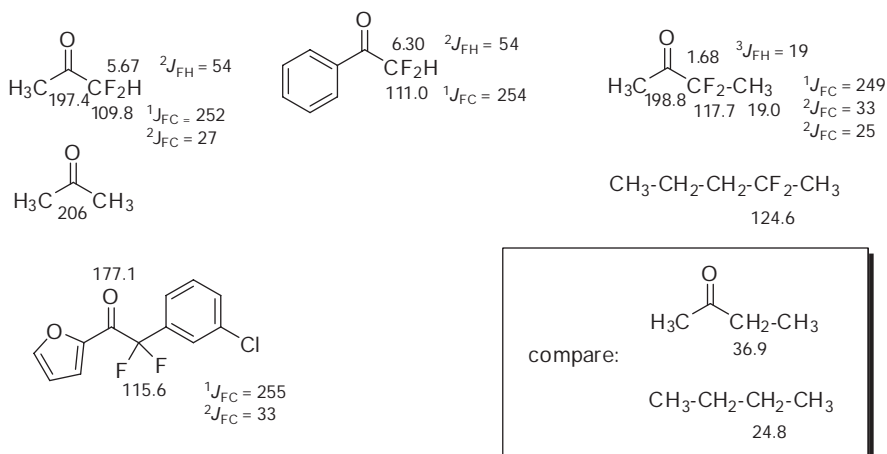
shift of about 8ppm (Scheme 4.34). By comparison, a hydrocarbon ketone, as in 2-butanone, has the effect of *deshielding* the C-3 CH<sub>2</sub> carbon by about 12ppm. A CF<sub>2</sub>H group when bound to a ketone carbonyl also has the effect of shielding the *carbonyl carbon* relative to that in acetone.

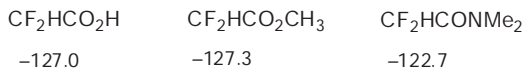
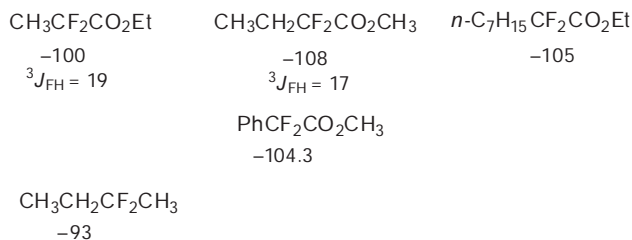
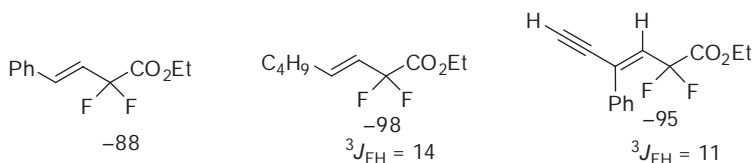
**4.4.2. Carboxylic Acids and Derivatives**

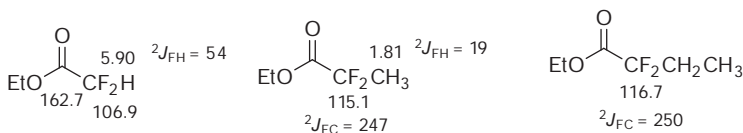
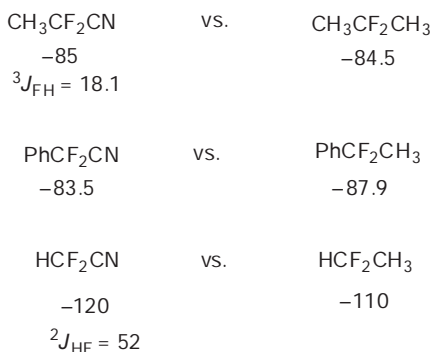
The impact of a carboxylic acid function upon the chemical shift of a CF<sub>2</sub>H group is almost indistinguishable from the impact of a ketone, whereas secondary CF<sub>2</sub> groups next to an acid or ester function are slightly deshielded relative to those next to a ketone or aldehyde (Scheme 4.35).

Attaching a double bond to the α,α-difluoroester leads to significant deshielding of the CF<sub>2</sub> group (Scheme 4.36).

An ester function one carbon removed from a CF<sub>2</sub> group, if anything, deshields the fluorines: PhCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (δ<sub>F</sub> = -96) vs. PhCF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (δ<sub>F</sub> = -98).

**Scheme 4.34**

**Scheme 4.35**

 Primary  $\text{CF}_2\text{H}$ 

 Secondary  $\text{CF}_2$ 

**Scheme 4.36**


**Scheme 4.37****Scheme 4.38**

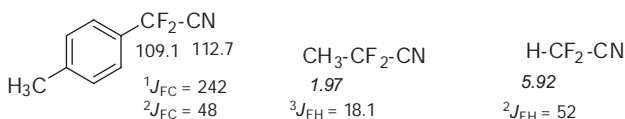
**4.4.2.1. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Data.** The ester function of ethyl difluoroacetate deshields the CF<sub>2</sub>H proton slightly (about 0.1 ppm), whereas as was the case for ketones and aldehydes, it *shields* the carbon of either a CF<sub>2</sub>H or a CF<sub>2</sub>-alkyl group significantly (by about 10 ppm) (Scheme 4.37).

**4.5. NITRILES**

Unlike carbonyl functions, a nitrile function bound to a secondary CF<sub>2</sub> does not generally lead to shielding of the CF<sub>2</sub> group (Scheme 4.38), the exception being the unique HCF<sub>2</sub>CN.

**4.5.1. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of Nitriles**

The few data that are available of such compounds are provided in Scheme 4.39.

**Scheme 4.39**

## 4.6. BIFUNCTIONAL CF<sub>2</sub> COMPOUNDS

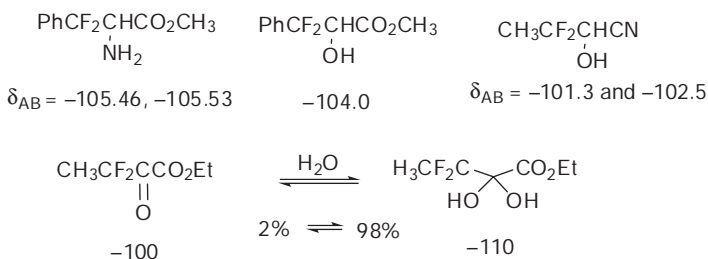
The impact of combinations of functional groups on CF<sub>2</sub> chemical shifts depends on how they are arranged. If they are consecutive, then the closest one largely determines the chemical shift (Scheme 4.40).

Note that the last compound in Scheme 4.40, the 3,3-difluoro- $\alpha$ -keto ester, exists in aqueous solution at 98% *in the hydrate form*, with the CF<sub>2</sub> of the hydrate being more shielded than that of the keto form, with a chemical shift of -110 ppm.

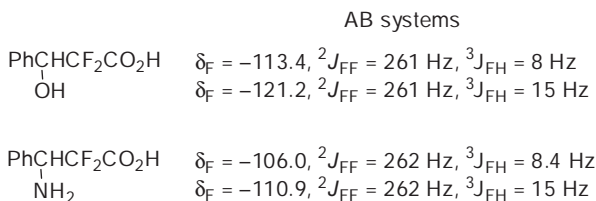
On the other hand, when the two functionalities are each directly bound to the CF<sub>2</sub> group, as in the examples in Scheme 4.41, the effect of each is felt.

A couple of examples of  $\beta$ -dicarbonyl systems are also given in Scheme 4.42. In each case, the second carbonyl gives rise to additional shielding.

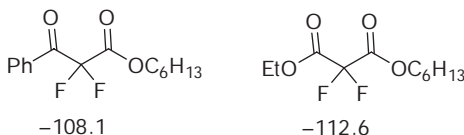
**Scheme 4.40**



**Scheme 4.41**



**Scheme 4.42**





## 4.7. ALKENES AND ALKYNES

4.7.1. Simple Alkenes with Terminal Vinylic CF<sub>2</sub> Groups

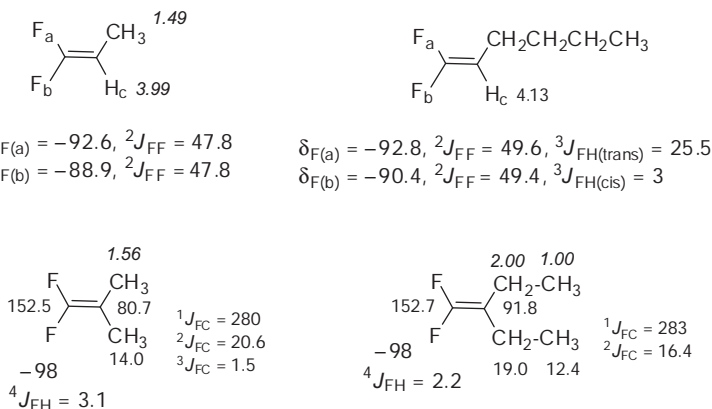
Vinylidene fluoride (CF<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>) exhibits a <sup>19</sup>F chemical shift of –82 ppm. As seen in Scheme 4.43, one alkyl substitution at the 2-position leads to about 10 ppm of shielding, with two alkyl groups providing 6–7 ppm more. The two-bond F–F coupling constant in such AB systems is typically around 50 Hz. Modest shielding of the *Z*-fluorine is generally observed relative to the *E*-fluorine of 1,1-difluoroalkenes.

Figure 4.10 provides the <sup>19</sup>F NMR spectrum of 1,1-difluorobutene. The chemical shifts for its *Z*- and *E*-fluorines are –92.8 and –90.8 ppm, respectively, with the geminal <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> coupling constant being 50 Hz, and the *trans* <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> coupling constant being 25.5 Hz. The *cis* coupling was too small to be seen in the fluorine spectrum, but was determined to be 2.7 Hz from the proton spectrum shown in Fig. 4.11. The magnitudes of these vicinal F–H coupling constants are considerably diminished as compared to those of monofluoroalkenes.

The proton spectrum (Fig. 4.11) exhibited three signals, a triplet at δ 1.00 due to the methyl group (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz), a quintet of triplets at δ 1.99 due to the CH<sub>2</sub> group (<sup>3</sup>J<sub>HH(CH3)</sub> = <sup>3</sup>J<sub>HH(CH)</sub> = 7.5–8.0 Hz), and a doublet of triplets of doublets due to the vinylic H (<sup>3</sup>J<sub>FH(*trans*)</sub> = 25.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 & <sup>3</sup>J<sub>FH(*cis*)</sub> = 2.7 Hz).

The <sup>13</sup>C spectrum of 1,1-difluorobutene (Fig. 4.12) exhibited four signals, a doublet of doublets at 156.2 ppm for the CF<sub>2</sub> group bearing diastereotopic fluorines, with almost identical one-bond F–C coupling

Scheme 4.43



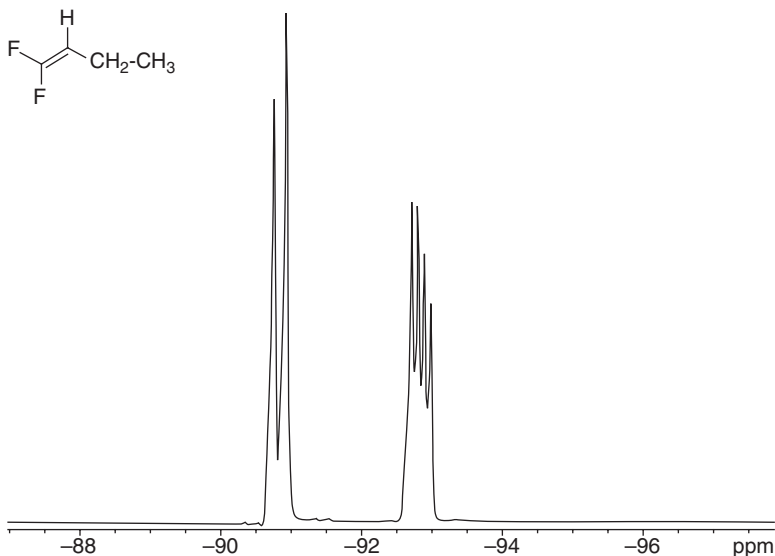


FIGURE 4.10.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1,1-difluorobutene

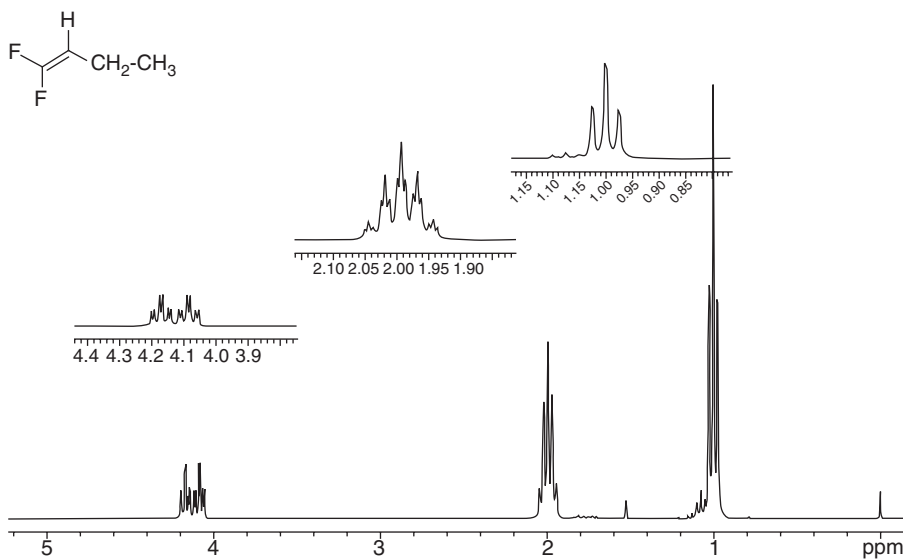


FIGURE 4.11. Proton NMR spectrum of 1,1-difluorobutene

constants of 282–285 Hz, a triplet for the CH vinyl carbon at  $\delta$  79.8, with two-bond F–C coupling of 21.8 Hz, a doublet for the  $\text{CH}_2$  group at  $\delta$  15.9 (coupling with only one of the vinylic fluorines), with three-bond coupling of 4.2 Hz, and a broad singlet at  $\delta$  14.3 due to the methyl group.

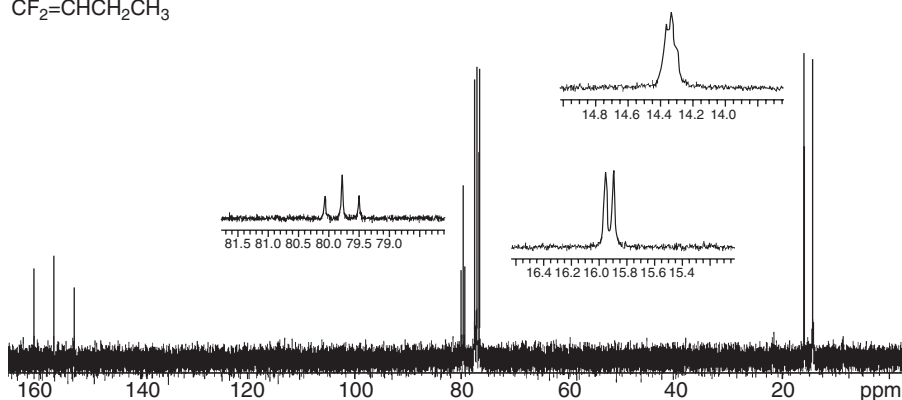


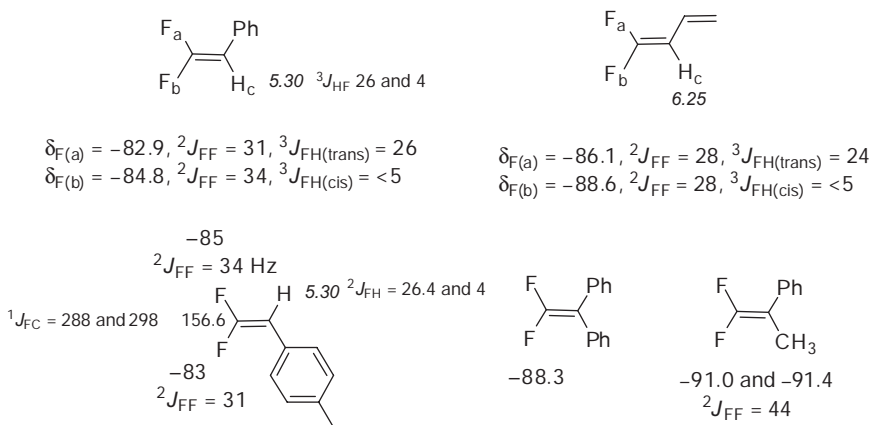
FIGURE 4.12. <sup>13</sup>C NMR spectrum of 1,1-difluorobutene

#### 4.7.2. Conjugated Alkenes with Terminal Vinylic CF<sub>2</sub> Group

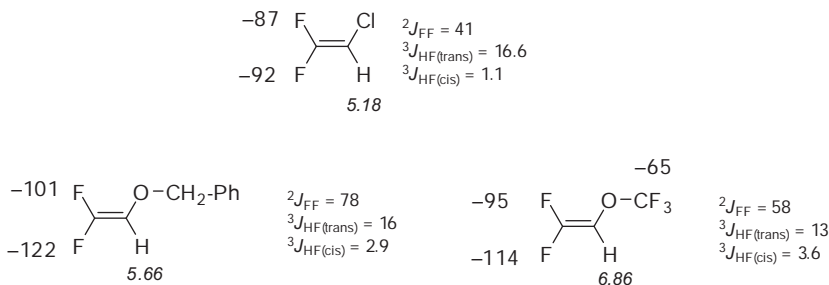
Conjugation, in the form of a phenyl substituent at the 2-position, leads to 8- to 10-ppm shielding of the fluorines of a terminal vinylic CF<sub>2</sub> group, whereas for a conjugating vinyl group at the 2-position (as in 1,1-difluoro-1,3-butadiene), such shielding is somewhat less (Scheme 4.44). The two-bond, F–F coupling constant observed in such conjugated systems is much smaller than those of the nonconjugated alkene systems.

Pertinent <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR data are included, where available, in Schemes 4.43 and 4.44. As expected, *trans* F–H coupling is character-

#### Scheme 4.44



**Scheme 4.45**

**Scheme 4.46**


istically much larger than the analogous *cis* coupling. Conjugation does not noticeably affect the carbon chemical shift of the  $\text{CF}_2$  carbon.

1,1-Difluoroallenes have characteristically higher field fluorine chemical shifts than typical 1,1-difluoroalkene, as can be seen from the data in Scheme 4.45, which includes  $^1\text{H}$  NMR data as well.

### 4.7.3. Effect of Vicinal Halogen or Ether Function

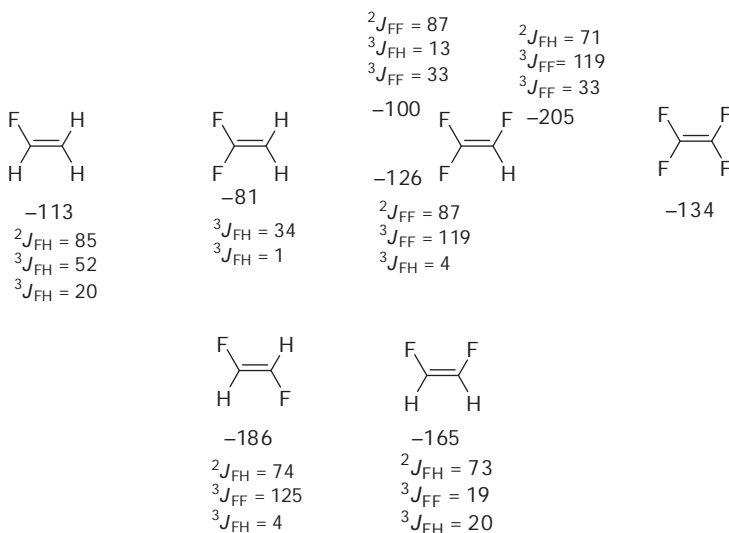
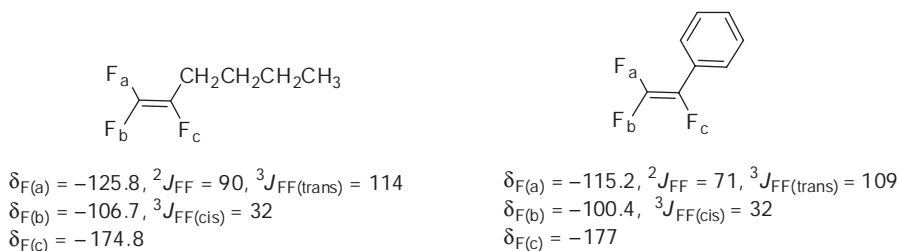
A chlorine substituent at the 2-position of a 1,1-difluoroalkene will deshield the fluorines modestly, but as seen in Scheme 4.46, a vicinal alkoxy group shields both fluorines, the *trans* fluorine more greatly. With the additional electronegative substituent, three-bond F—H coupling constants for such compounds become even smaller.

### 4.7.4. Polyfluoroethylenes

Fluorine chemical shift and coupling constant data are provided in Scheme 4.47 for all of the hydrofluoroethylenes.

### 4.7.5. The Trifluorovinyl Group

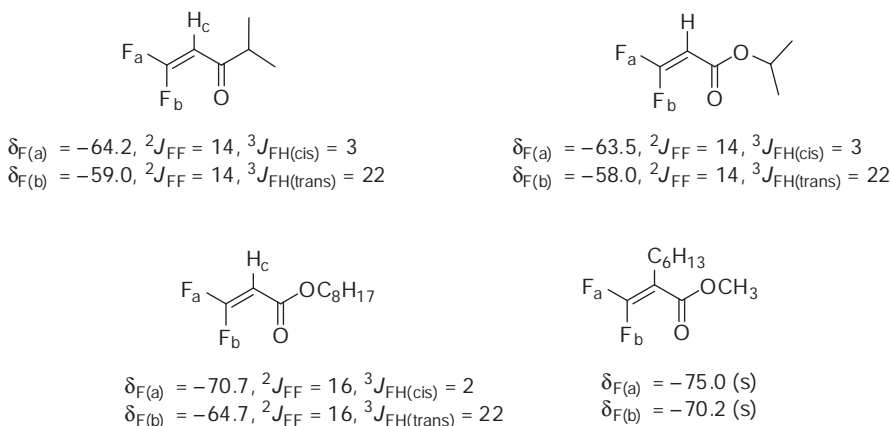
Although the presence of a chlorine at the 2-position of a 1,1-difluoroalkene has almost no influence upon the chemical shifts of the fluorine

**Scheme 4.47****Scheme 4.48**

nuclei, a fluorine substituent at the 2-position gives rise to very significant shielding, and it causes a much greater “split” of the diastereotopic fluorines at the 1-position and much greater coupling constants, both geminal and vicinal (Scheme 4.48). Further data for trifluorovinyl compounds can be found in Chapter 6.

#### 4.7.6. $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Systems with a Terminal Vinylic CF<sub>2</sub> Group

The fluorines of a CF<sub>2</sub> = group of an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl system are considerably deshielded, and the geminal and vicinal coupling con-

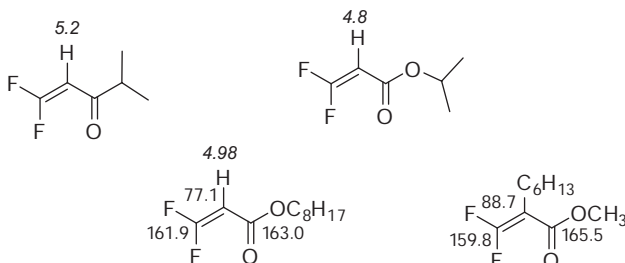
**Scheme 4.49**


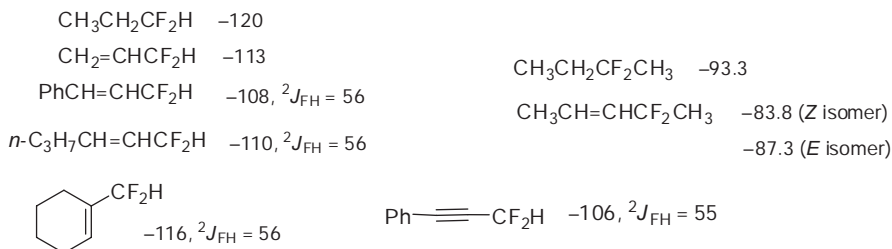
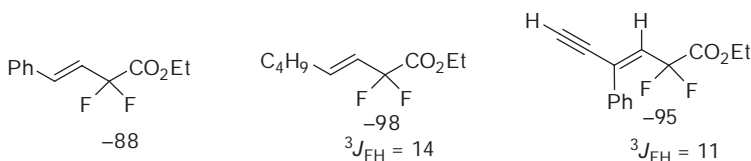
stants dramatically diminished, as seen from the examples given in Scheme 4.49.

**4.7.6.1.  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR Data.** Typical proton and carbon NMR data for  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds with a terminal vinylic  $CF_2$  group are given in Scheme 4.50. The pertinent F–H coupling constants have been given in the previous Scheme 4.49. Conjugation with a carbonyl group deshields the  $\beta$ - $CF_2$  carbon by 4–5 ppm.

### 4.7.7. Allylic and Propargylic $CF_2$ Groups

A *vinyl* substituent deshields both primary ( $CF_2H$ ) and secondary ( $CF_2$ ) groups by between 6 and 10 ppm. There are little available data on the impact of an *acetylenic* group, but it seems to have slightly

**Scheme 4.50**


**Scheme 4.51****Scheme 4.52**

greater deshielding influence than either a vinyl or a phenyl substituent on a CF<sub>2</sub>H group (Scheme 4.51).

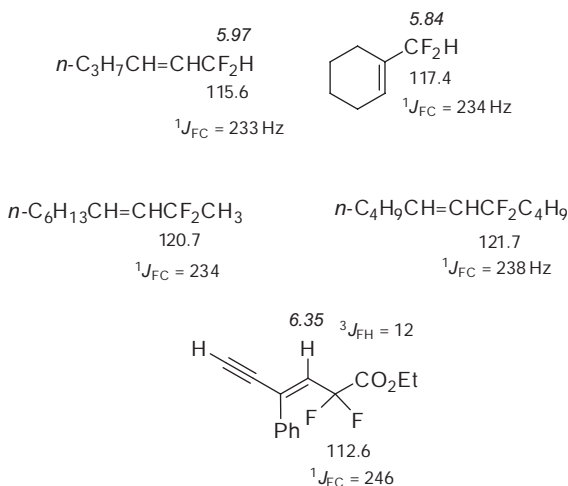
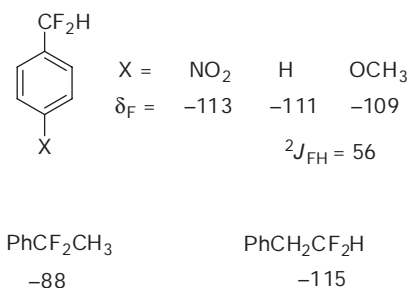
Notice that the CF<sub>2</sub> fluorines of the *Z* isomer of 4,4-difluoro-2-butene are significantly deshielded relative to those of the *E* isomer. This is another probable example of “steric deshielding” by a proximate, in this case *cis*-alkyl group (see Chapter 2, Section 2.2.1).

Placing a carbonyl function next to an allylic CF<sub>2</sub> group leads to the usual shielding, but its impact appears to be dampened by the influence of the double bond (Scheme 4.52).

**4.7.7.1. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Data.** The protons of allylic CF<sub>2</sub>H groups are deshielded by the vinylic group to the extent of ~0.2 ppm, and its carbon is *shielded* by about 2 ppm. The carbons of allylic secondary CF<sub>2</sub> groups are shielded to the extent of about 4 ppm (Scheme 4.53).

## 4.8. BENZENOID AROMATICS BEARING A CF<sub>2</sub> GROUP

The 10 ppm deshielding caused by direct *phenyl* substitution on a CF<sub>2</sub>H group is cut in half when the phenyl is moved one carbon farther away.

**Scheme 4.53**

**Scheme 4.54**


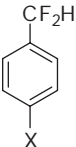
Donating or electron-withdrawing *para* substituents on ArCF<sub>2</sub>H give rise to characteristic, modest deshielding or shielding, respectively. Direct phenyl substitution on a secondary CF<sub>2</sub> group only has a 5 ppm deshielding influence. Examples of each of these types of compounds are given in Scheme 4.54.

#### 4.8.1. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Data

The characteristic <sup>1</sup>H chemical shifts for ArCF<sub>2</sub>H protons lie between 6.6 and 7.0 ppm, and the characteristic <sup>13</sup>C chemical shift for the CF<sub>2</sub>H carbon of such compounds is ~115 ppm (Table 4.7).



**TABLE 4.7. Proton and Carbon Data for Aryl CF<sub>2</sub>H Groups**

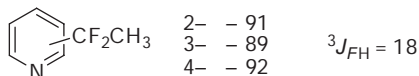
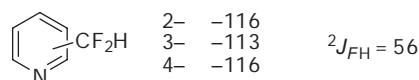
|   |                      | $\delta_{\text{H}}$ | $\delta_{\text{C}}$ |
|---|----------------------|---------------------|---------------------|
|  | X = OCH <sub>3</sub> | 6.65                | 114.9               |
|   | X = H                | 6.55                | 114.8               |
|   | X = NO <sub>2</sub>  | 6.80                | 113.2               |

## 4.9. HETEROAROMATIC CF<sub>2</sub> GROUPS

There can be more variation in the <sup>19</sup>F chemical shifts of CF<sub>2</sub>H groups on heteroaromatic than on benzenoid systems, depending on the position of substitution.

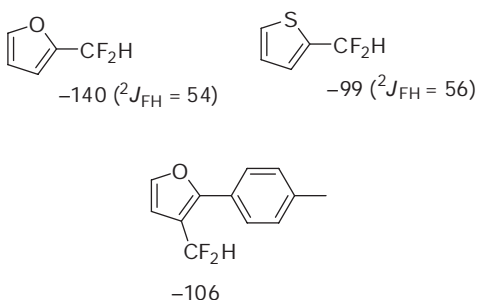
### 4.9.1. Pyridines

The fluorines of CF<sub>2</sub>H groups, attached at the 2- or 3-position of a pyridine ring, appear at approximately –116 ppm, whereas a CF<sub>2</sub>H substituent at the 4-position appears at –113 ppm. A secondary CF<sub>2</sub> substituent exhibits a similar trend in chemical shift (Scheme 4.55).

**Scheme 4.55**

### 4.9.2. Furans, Thiophenes, and Pyrroles

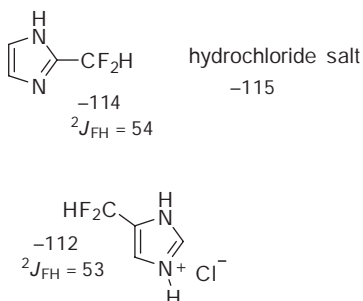
On the basis of the few data available, thiophene CF<sub>2</sub>H groups appear at a lower field than furan CF<sub>2</sub>H groups (Scheme 4.56). This is consistent with the trend for CF<sub>3</sub> groups. On the basis of trends observed for CF<sub>3</sub> chemical shifts, one would also expect that CF<sub>2</sub> groups in the 2-position should appear at lower fields (less negative) than CF<sub>2</sub>H groups at the 3-position of furans, thiophenes, and pyrroles. However, there are no

**Scheme 4.56**

data to confirm this prediction. Indeed, there does not appear to be *any* NMR data related to pyrrole CF<sub>2</sub>H groups in the literature.

#### 4.9.3. Imidazoles and Other Heterocyclic CF<sub>2</sub>H Compounds

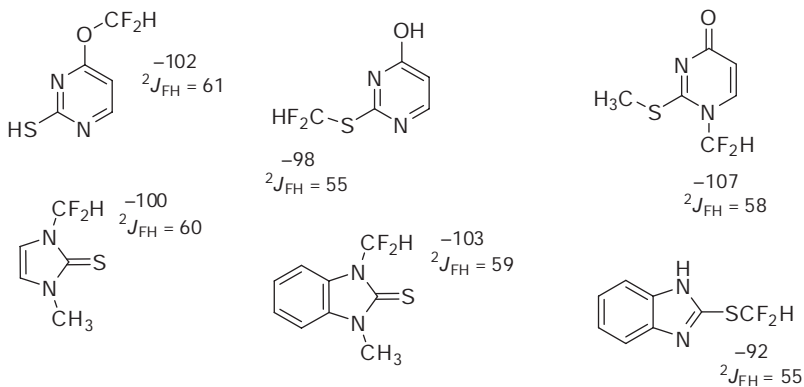
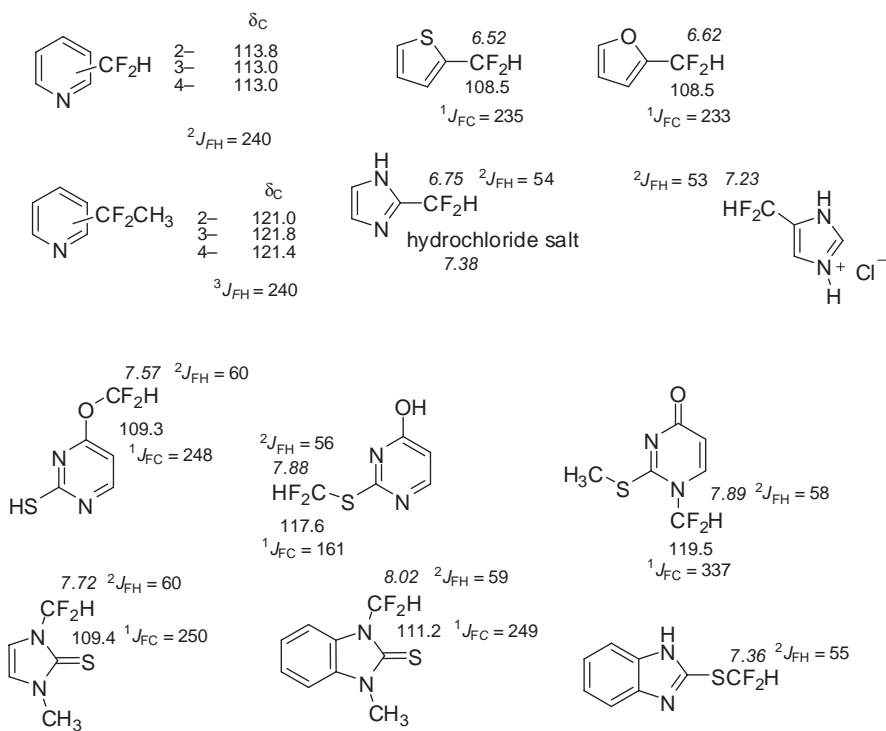
The CF<sub>2</sub>H group on an imidazole is more highly shielded than those on furan or thiophene (Scheme 4.57).

**Scheme 4.57**

Chemical shifts for examples of a number of other heterocyclic-bound CF<sub>2</sub>H compounds are given in Scheme 4.58, including some with the CF<sub>2</sub>H bound to a nitrogen.

#### 4.9.4. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Data for Heterocyclic-Bound CF<sub>2</sub> Groups

Typical proton and carbon chemical shift data for heterocycles bearing a CF<sub>2</sub>H group and, in the case of pyridine, a CF<sub>2</sub>R group are provided in Scheme 4.59.

**Scheme 4.58****Scheme 4.59**

## REFERENCES

1. Percy, J. M. *Chim. Oggi* **2004**, June, 18–22.
2. Wiberg, K. B.; Zilm, K. W. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2809–2817.
3. Brey, W. S. *Magn. Res. Chem.* **2008**, 46, 480–492.
4. Weigert, F. J. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 46, 375–384.
5. Tanuma, T.; Irisawa, J. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 157–160.
6. Weigert, F. J. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 60, 103–108.
7. Cavalli, L. *Org. Magn. Reson.* **1970**, 2, 233–244.
8. Burton, D. J.; Hartgraves, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1198–1215.



## CHAPTER 5

---

# THE TRIFLUOROMETHYL GROUP

---

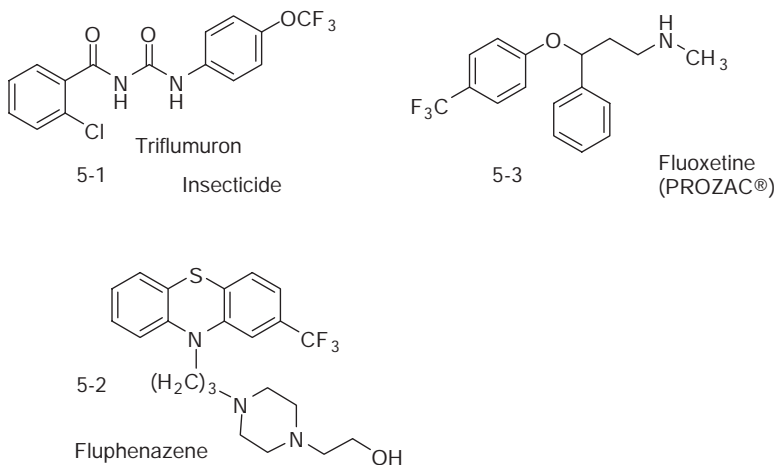
### 5.1. INTRODUCTION

The trifluoromethyl group has become an important structural component of many bioactive compounds, mainly because of its polar influence and its effect on the lipophilicity of compounds.

A few illustrative examples of important agrochemicals and pharmaceuticals that contain a CF<sub>3</sub> group are given in Fig. 5.1. They include the insecticide triflumuron (**5-1**), the neuroleptic fluphenazene (**5-2**), which is used in the treatment of schizophrenia, and the well-known antidepressant drug, PROZAC (**5-3**).

#### 5.1.1. NMR Spectra of Compounds Containing the CF<sub>3</sub> Group—General Considerations

The *fluorine NMR spectra* of trifluoromethyl-containing compounds are generally unmistakably distinctive, with the chemical shifts of most CF<sub>3</sub> groups lying in the range of –60 to –80 ppm. Exceptions are alkynyl CF<sub>3</sub> groups, which absorb at the lowest field, typified by 3,3,3-trifluoropropyne ( $\delta_F = -52.1$ ), and CF<sub>3</sub> groups contained within perfluorocarbons, which can absorb at a higher field than –80 ppm, or CF<sub>3</sub> groups attached to a cyclopropane ring, which also absorb above –80 ppm.



**FIGURE 5.1.** Examples of bioactive compounds containing a  $\text{CF}_3$  group

The  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of compounds bearing a trifluoromethyl group are also characteristic, although because of the combination of weak signal and multiple couplings, the carbon signals deriving from  $\text{CF}_3$  groups are often difficult to discern and thus sometimes are unfortunately not even reported. It is not uncommon for  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of compounds containing trifluoromethyl groups to require overnight accumulation, even when the compounds are relatively soluble. With a few exceptions, the  $^{13}\text{C}$  chemical shifts of  $\text{CF}_3$  groups lie generally in the relatively narrow range of 107–128 ppm. The trifluoromethyl group splits its own carbon as well as all carbons in its vicinity into characteristic quartets, with one-bond F–C couplings usually in the range of 275–285 Hz for carbon-bound  $\text{CF}_3$  groups. Such one-bond couplings are much larger than those of  $-\text{CF}_2-$  or  $\text{CF}_2\text{H}$  groups (234–250 Hz), which are themselves greater than the one-bond coupling constants of  $-\text{CHF}-$  and  $\text{CH}_2\text{F}$  groups (162–170 Hz). Two-bond couplings are generally in the range of 25–35 Hz, and three-bond couplings can also be observed with values in the range of 2–3 Hz.

Regarding  $^1\text{H}$  NMR spectra, trifluoromethyl groups have but a modest influence on the chemical shifts of nearby protons, certainly much less than do single fluorine substituents. Deshielding of protons on carbons next to a  $\text{CF}_3$  group is usually less than 1 ppm, whereas those farther away feel almost no effect. The three-bond F–H coupling between trifluoromethyl groups and vicinal hydrogen in trifluoromethyl hydrocarbons is much smaller (between 7 and 11 Hz) than those observed for  $\text{CF}_2$  (15–22 Hz) and single fluorine compounds (21–27 Hz).



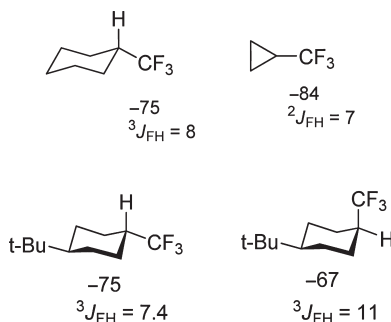


### 5.2.2. Cycloalkanes Bearing a CF<sub>3</sub> Group

A trifluoromethyl group attached to a cyclohexane ring is unremarkable with respect to its chemical shift, absorbing at  $-75$  ppm, with a  $^3J_{\text{FH}} = 8$  Hz (Scheme 5.2). There are no data available for trifluoromethylcyclopentane or cyclobutane. The chemical shift for trifluoromethylcyclopropane reflects additional shielding, such CF<sub>3</sub> groups appearing the farthest upfield of any CF<sub>3</sub>-substituted hydrocarbon.

As indicated by the two 4-*t*-butyl-1-trifluoromethylcyclohexanes in Scheme 5.2, a CF<sub>3</sub> group in the equatorial position is more greatly shielded than that in an axial position. This may be another example of what is known as steric deshielding of fluorine atoms.

**Scheme 5.2**

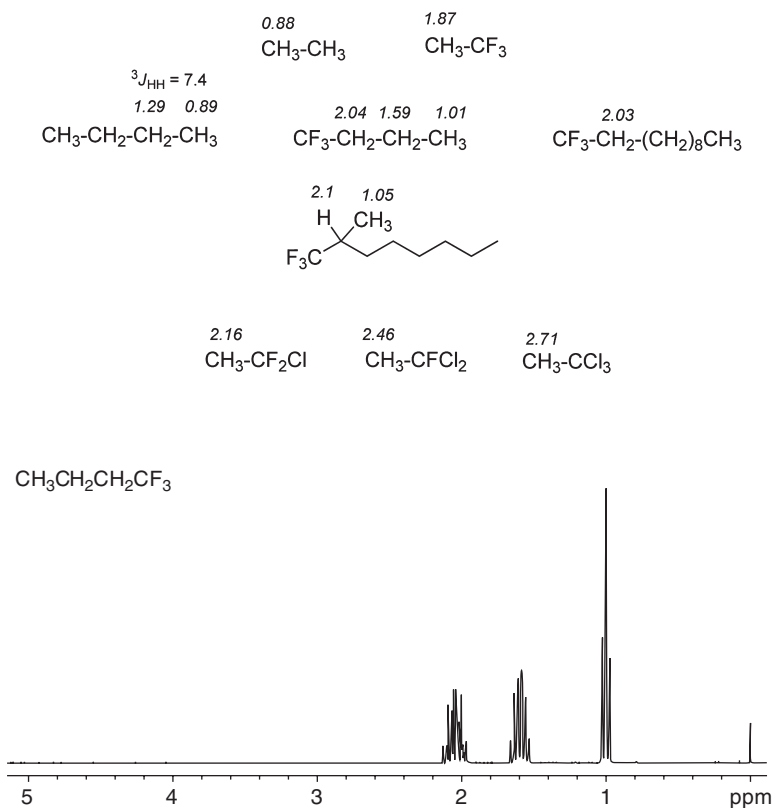


The trifluoromethylcycloalkane systems *do* provide, however, some examples of CF<sub>3</sub> bound to a *tertiary* center, with 1-methyl-1-trifluoromethylcyclohexane, cyclopentane, and cyclobutane all absorbing at higher fields ( $-81$ ,  $-78$ , and  $-80$  ppm, respectively) than the secondary systems mentioned above, as would be expected based on the branching principle.

### 5.2.3. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Data, General Information

Generally, the presence of a CF<sub>3</sub> group induces relatively mild deshielding of vicinal *hydrogens* ( $<1$  ppm) (Scheme 5.3). The impact is less than that from a CCl<sub>3</sub> group.

The proton NMR spectrum of 1,1,1-trifluorobutane is provided as an example in Fig. 5.3. The proton chemical shift data derived from the above spectrum are as follows:  $\delta$  1.01 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7$ , 3H), 1.59 (sextet,  $^3J_{\text{HH}} = 8$ , 2H), and 2.04 (m, 2H).

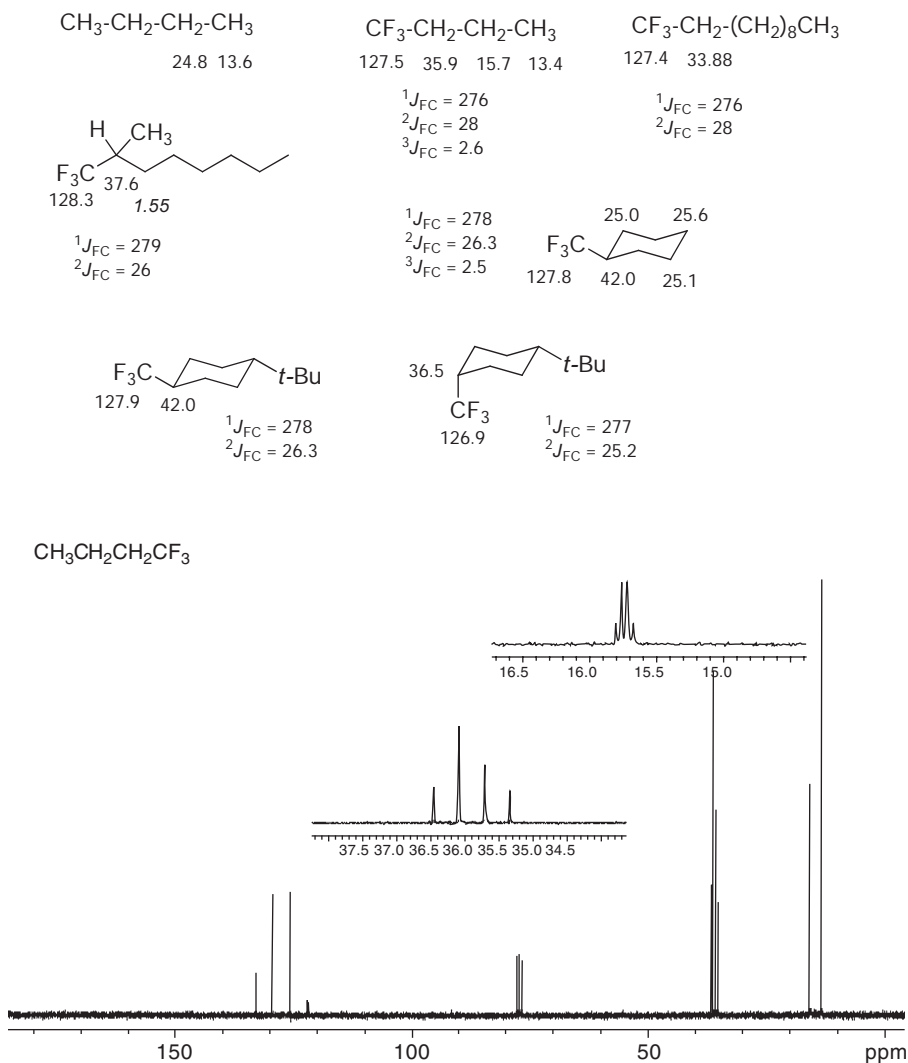
**Scheme 5.3****FIGURE 5.3.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of 1,1,1-trifluorobutane

The *carbon* of a CF<sub>3</sub> group bound to a *hydrocarbon* chain generally appears at about 127–128 ppm, as seen in Scheme 5.4. It deshields the adjacent carbon by 10–11 ppm, whereas it appears to actually *shield* the next carbon by about 9 ppm.

As was the case for their fluorine spectra, the carbon NMR spectra of trifluoromethylcyclohexanes show some slight differences depending on whether the CF<sub>3</sub> group is equatorial or axial, with the axial CF<sub>3</sub> appearing at a slightly (~1 ppm) higher field.

The spectrum of 1,1,1-trifluorobutane, in Fig. 5.4, provides a typical example of carbon NMR spectra of trifluoromethylalkanes.

The <sup>13</sup>C chemical shift data for the above spectrum of 1,1,1-trifluorobutane is as follows: δ 127.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> = 276), 35.9 (q, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 28), 15.7 (q, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 2.6), and 13.4 (s).

**Scheme 5.4****FIGURE 5.4.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1,1,1-trifluorobutane**5.3. INFLUENCE OF SUBSTITUENTS AND FUNCTIONAL GROUPS**

Virtually any group headed by an atom in Groups 5, 6, or 7 (i.e., halogen, O, S, N, or P) that is attached *directly* to the CF<sub>3</sub> group gives rise to *deshielding* of the CF<sub>3</sub> fluorines compared to those of CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>.

**Scheme 5.5**

|                         |                           |                             |                 |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------|
| $n\text{-alkyl-O-CF}_3$ | $\text{CH}_3\text{-CF}_3$ | $\text{Me}_3\text{Si-CF}_3$ | $\text{H-CF}_3$ |
| -60                     | -65                       | -67                         | -78             |

In contrast, the *electropositive*  $\text{SiMe}_3$  group shields the  $\text{CF}_3$  group slightly relative to  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ . Note the strong relative shielding effect of the single hydrogen atom on the fluorines of  $\text{CF}_3\text{H}$  (Scheme 5.5).

Electronegative substituents, as well as carbonyl groups or other functional groups on the carbon  $\beta$  to a  $\text{CF}_3$  group will be seen to shield its fluorines.

**5.3.1. Impact of Halogens**

As was the case for single fluorines and  $\text{CF}_2$  groups, the deshielding of  $\text{CF}_3$  by directly bound halogen decreases in the order  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$  (Table 5.1).

Also,  $\beta$ -substituted halogens shield a  $\text{CF}_3$  group, much as they did single fluorines and  $\text{CF}_2$  groups (Table 5.2).

In contrast to their effect at the  $\beta$ -position, halogens at the  $\gamma$ -position deshield the  $\text{CF}_3$  group (Scheme 5.6).

**TABLE 5.1. Chemical Shifts of Trifluoromethyl Halides**

| $\text{CF}_3\text{X}$ | F     | Cl    | Br    | I    |
|-----------------------|-------|-------|-------|------|
| $\delta_{\text{F}}$   | -61.7 | -28.0 | -18.0 | -5.1 |

**TABLE 5.2. Fluorine Chemical Shifts of 2,2,2-Trifluoroethyl Halides**

| X                                | F     | Cl    | Br    | I     | H     |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{X}$ | -77.6 | -72.1 | -69.3 | -65.6 | -68.0 |
| $\text{CF}_3\text{CHX}_2$        | -86.2 | -78.5 |       |       |       |
| $\text{CF}_3\text{CX}_3$         | -88.2 | -82.2 |       |       |       |

**Scheme 5.6**

$\gamma$ -halogen substitution

|  |     |
|--|-----|
| $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$            | -69 |
| $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$   | -66 |
| $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ | -63 |
| $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CCl}_3$           | -62 |
| $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$            | -61 |

TABLE 5.3.  $^{13}\text{C}$  NMR Data for  $\text{CF}_3$  Halides

|                          | $\text{CHF}_3$ | $\text{CF}_4$ | $\text{CF}_3\text{Cl}$ | $\text{CF}_3\text{Br}$ | $\text{CF}_3\text{I}$ |
|--------------------------|----------------|---------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| $^{13}\text{C}$ $\delta$ | 119.1          | 119.8         | 125.4                  | 112.6                  | 78.1                  |
| $^1J_{\text{FC}}$ (Hz)   | 274.0          | 260.0         | 299.0                  | 324.0                  | 344.0                 |

**5.3.1.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** Halogens bound directly to a  $\text{CF}_3$  group have a considerable effect upon the respective  $^{13}\text{C}$  chemical shifts, with these shifts ranging from 78 to 125 ppm (Table 5.3).<sup>1</sup> The one-bond F–C coupling constants increase going down the group, ranging from a low of 260 Hz for  $\text{CF}_4$  to a high of 344 Hz for  $\text{CF}_3\text{I}$ .

Chlorine substitution at the  $\beta$ -position leads to  $\text{CF}_3$  carbon chemical shifts at a progressively higher field (Scheme 5.7), whereas the *proton* and carbon chemical shifts for the  $\text{CH}_2$  group of  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$  are affected more by the chlorine substituent than by the  $\text{CF}_3$  group.

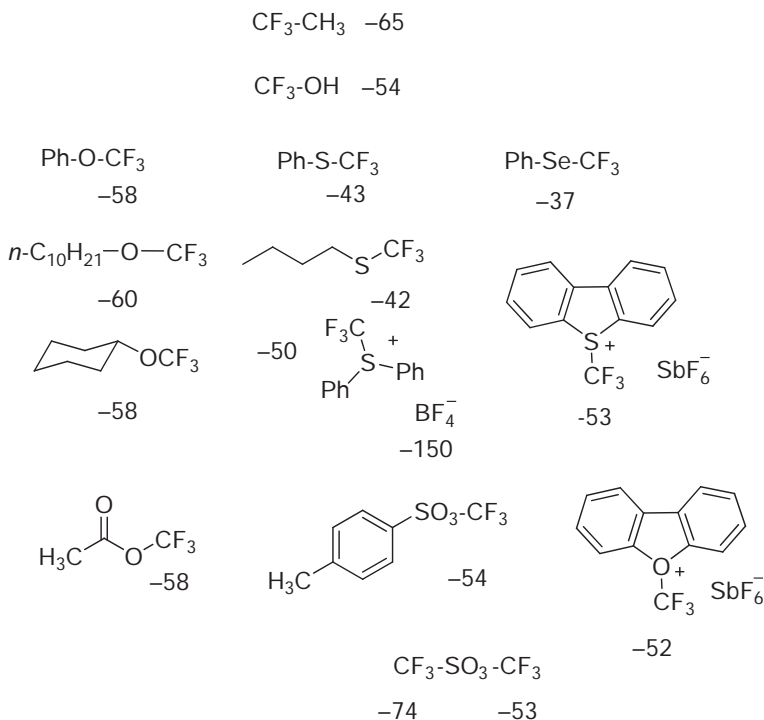
#### Scheme 5.7

|                           |                                     |                             |                            |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 0.88                      | 3.56                                |                             |                            |
| $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ | $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Cl}$ |                             |                            |
|                           | 40.2                                |                             |                            |
| 1.87                      | 4.10                                | $^3J_{\text{FH}} = 8.5$     | 5.92                       |
| $\text{CF}_3\text{-CH}_3$ | $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{-Cl}$ | $\text{CF}_3\text{-CHCl}_2$ | $\text{CF}_3\text{-CCl}_3$ |
|                           | 124.7 43.5                          | $^3J_{\text{FH}} = 4.7$     | 120.9                      |
|                           | $^1J_{\text{FC}} = 275$             |                             | $^1J_{\text{FC}} = 282$    |
|                           | $^2J_{\text{FC}} = 37$              |                             | $^2J_{\text{FC}} = 42$     |

### 5.3.2. Ethers, Alcohols, Esters, Sulfides, and Selenides

As indicated in Chapter 3, compounds with fluorines bound directly to a carbon bearing a hydroxyl group are usually very unstable relative to the carbonyl compound plus HF. Nevertheless trifluoromethanol has been prepared, but it spontaneously loses HF at temperatures above  $-30^\circ\text{C}$ . Its fluorine and carbon NMR data are given in Scheme 5.8 and 5.11, and they resemble the respective data of trifluoromethyl ethers.

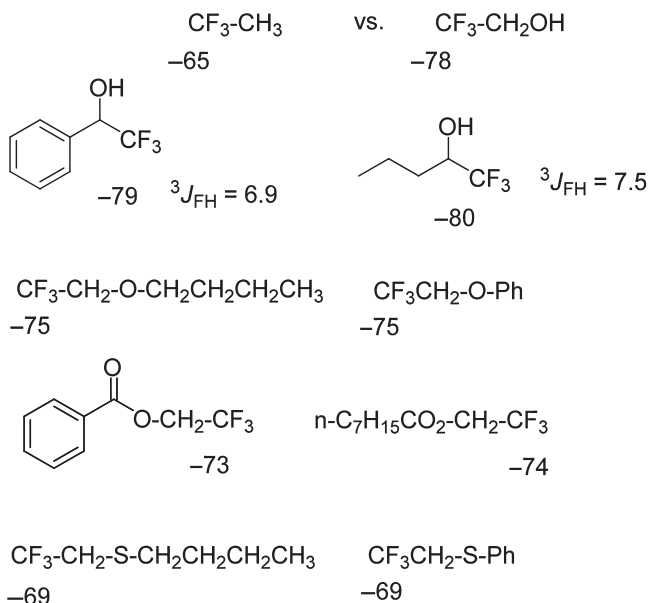
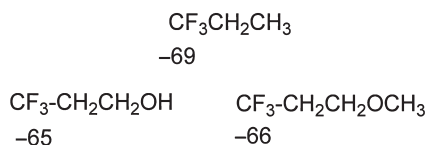
An oxygen bound to a trifluoromethyl group has much less effect upon its chemical shift than a chlorine substituent. Thus, the fluorines of trifluoromethyl ethers ( $\sim 58$  ppm) are not as deshielded as those of  $\text{CF}_3\text{Cl}$  ( $\sim 28$  ppm). Those of  $\text{CF}_3$  sulfides and selenides are deshielded

**Scheme 5.8**

still further ( $\sim$ -42 and  $\sim$ -37 ppm, respectively). Also, aryl and alkyl trifluoromethyl ethers have similar fluorine chemical shifts, as do aryl and alkyl trifluoromethyl sulfides.

Because of the high reactivity of such compounds toward acyl substitution,  $\text{CF}_3$  carboxylate esters are rarely encountered. Nevertheless, examples of both  $\text{CF}_3$  carboxylate and  $\text{CF}_3$  *sulfonate* esters are given in Scheme 5.8. The fluorines of  $\text{CF}_3$  tosylate and triflate are deshielded relative to  $\text{CF}_3$  acetate. Also included are examples of the electrophilic trifluoromethylating agents, in which the  $\text{CF}_3$  groups are bound to either a positively charged sulfur or oxygen atom. Interestingly, the trifluoromethyl oxonium compound is deshielded relative to the analogous ether, whereas those of the sulfonium  $\text{CF}_3$  groups are actually shielded compared to the simple sulfides.

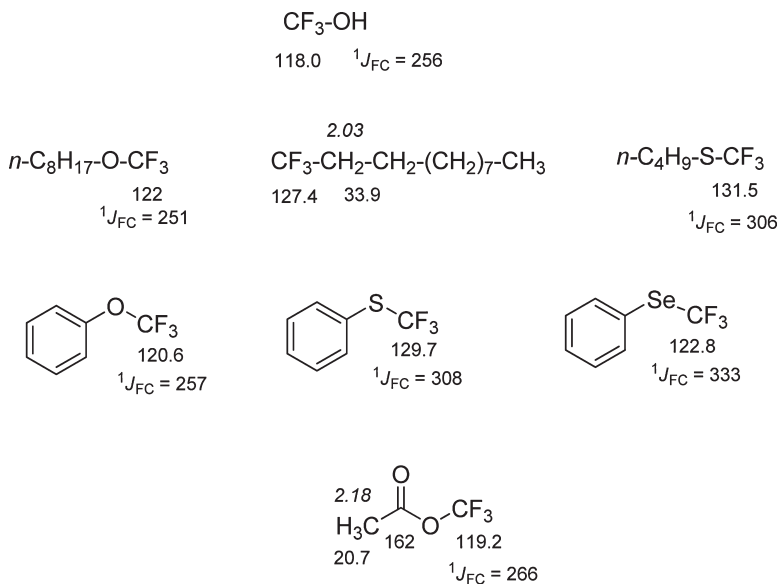
2,2,2-Trifluoroethyl ethers and esters are commonly encountered because of the ready availability of trifluoroethanol and trifluoroethyl halides. The ethers and alcohols are shielded to a similar degree, with sulfides less so (Scheme 5.9). Again whether the trifluoromethyl ethers

**Scheme 5.9****Scheme 5.10**

are aryl or alkyl has little if any effect upon the fluorine chemical shifts.

When the alcohol, ether, or ester function is an additional carbon farther removed from the  $\text{CF}_3$  group, to the  $\gamma$ -position, there is only a modest *deshielding* impact, as was seen with a Cl substituent (Scheme 5.10).

**5.3.2.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** Some typical proton and carbon NMR data for trifluoromethyl ethers, sulfides, and esters are given in Scheme 5.11. Continuing the trend observed going from  $\text{CH}_2\text{F}$  to  $\text{CF}_2\text{H}$  to  $\text{CF}_3$  carbons, the  $^{13}\text{C}$  chemical shift of a trifluoromethyl ether is actually *more shielded* (by about 5 ppm) than that of a trifluoromethyl *hydrocarbon*. Scheme 5.12 summarizes the relative impact of an ether substituent upon the chemical shifts of various fluorinated carbons.

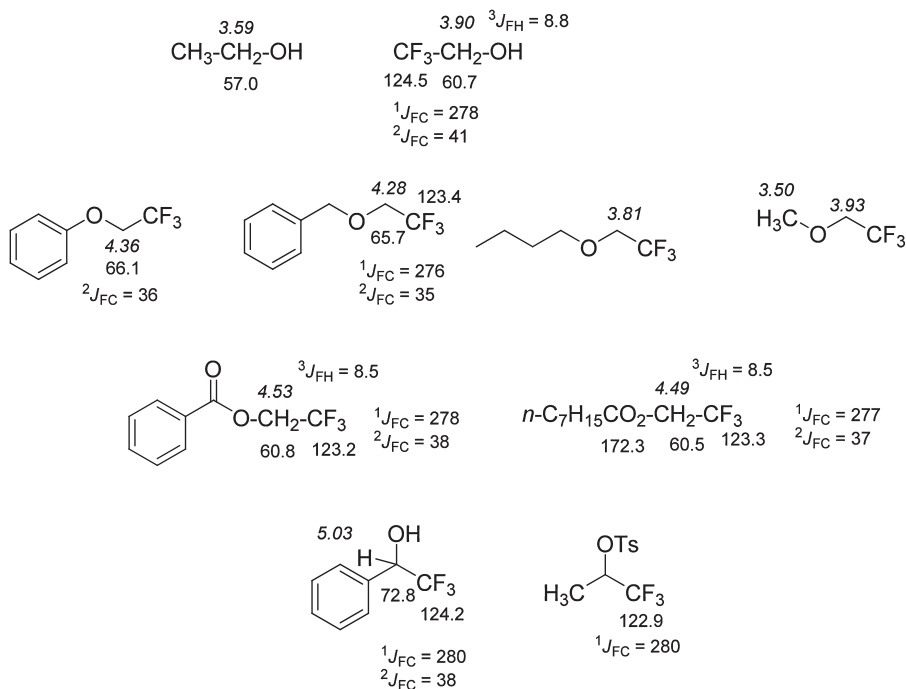
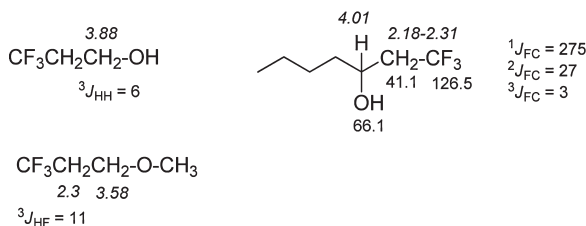
**Scheme 5.11****Scheme 5.12**

| Hydrocarbon   | Ether   | $\Delta\delta(\text{ppm})$ |
|---|---|----------------------------|
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$<br>13.9         | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$<br>57.6 | +43.7                      |
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$<br>83.6 | $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{F}$<br>104.8              | +21.2                      |
| $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{CF}_2\text{H}$<br>117.5                   | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CF}_2\text{H}$<br>115.8   | -1.7                       |
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$<br>127.5                   | $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{-O-CF}_3$<br>122.0        | -5.5                       |

Regarding proton spectra, as was the case with 2,2,2-trifluoroethyl chloride (Scheme 5.7), the chemical shifts of the  $\text{CH}_2$  protons of 2,2,2-trifluoroethanol and of 2,2,2-trifluoroethyl ethers are more affected by the OH or ether substituents than they are by the  $\text{CF}_3$  group.

Regarding carbon spectra, an alcohol, ether, or ester function on the adjacent carbon shields the carbons of a  $\text{CF}_3$  group (Scheme 5.13).

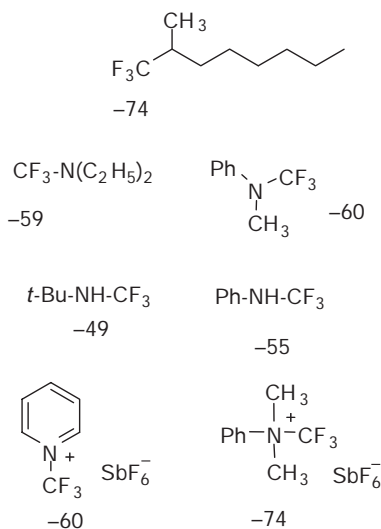


**Scheme 5.13****Scheme 5.14**

A couple of examples of trifluoropropyl alcohols and an ether are provided in Scheme 5.14, with these groups having a slight shielding influence on the  $\text{CF}_3$  fluorines.

**5.3.3. Amines and Phosphines**

Unlike fluoromethyl- and difluoromethyl amines, trifluoromethylamines have reasonable kinetic stability when the nitrogen does not

**Scheme 5.15**

bear a hydrogen. As is the case with other relatively electronegative substituents, the fluorines of trifluoromethyl groups directly bound to nitrogen are deshielded relative to the model hydrocarbon system, as the examples in Scheme 5.15 illustrate.

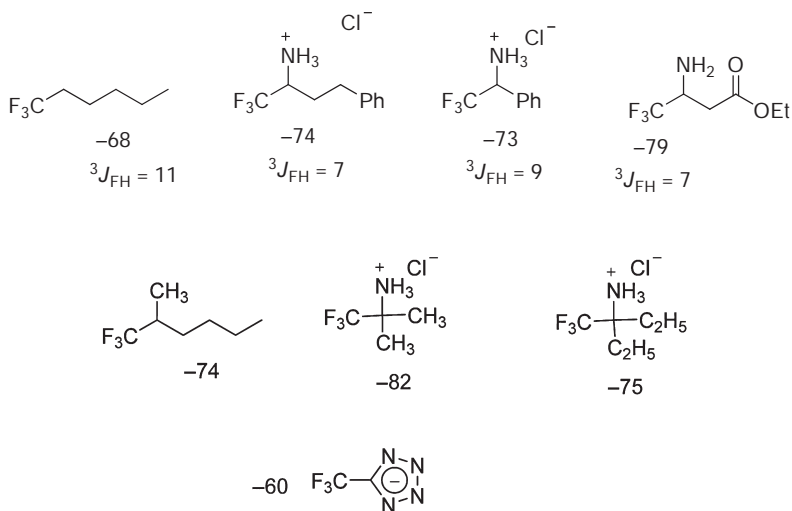
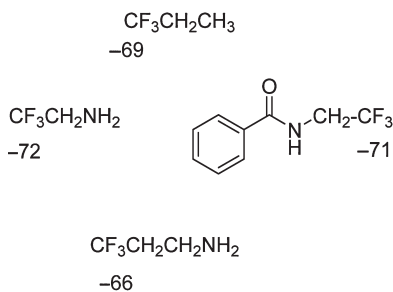
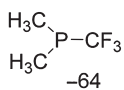
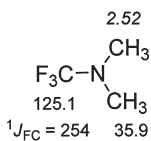
An amino group placed  $\beta$  (i.e., vicinal) to a trifluoromethyl group gives rise to considerable shielding, as can be seen from the examples given in Scheme 5.16. The hydrochloride salts are deshielded relative to the free base. In contrast, when it is placed vicinal to a tetrazolyl anion, the fluorines are deshielded.

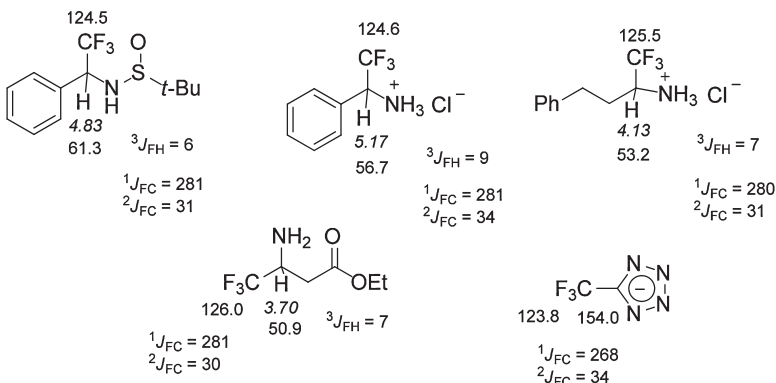
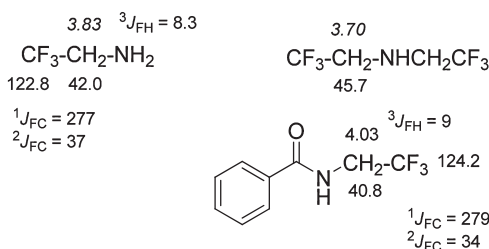
2,2,2-Trifluoroethylamines and derivatives of trifluoroethylamines are reasonably common, and the nitrogen of such systems provides only a slight ( $\sim 3$  ppm) shielding influence upon the  $\beta\text{-CF}_3$  group (Scheme 5.17).

A trifluoromethyl group bound directly to phosphorous is deshielded slightly more than the respective nitrogen compound (Scheme 5.18).

**5.3.3.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** Like oxygen, but to a lesser degree, an amino nitrogen bound directly to a  $\text{CF}_3$  group gives rise to slight shielding of the  $\text{CF}_3$  carbon relative to that of a  $\text{CF}_3$  hydrocarbon, which absorbs at  $\sim 127$  ppm (Scheme 5.19).

A  $\beta$ -amino function also shields the  $\text{CF}_3$  carbon (Scheme 5.20).

**Scheme 5.16****Scheme 5.17****Scheme 5.18****Scheme 5.19**

**Scheme 5.20****Scheme 5.21**

Characteristic proton and carbon data for compounds containing the trifluoroethyl group are given in Scheme 5.21.

### 5.3.4. Organometallics<sup>2</sup>

Although one generally thinks of  $\text{CH}_3$  organometallic compounds, such as methyl lithium or methyl Grignards, as being carbanionic in character, such compounds are generally covalent in character, but behave chemically like carbanions. Analogous fluorinated methyl organometallics are much less stable because such groups are more electronegative and therefore have less covalent character, but also because they have a tendency to lose fluoride ion to generate carbenoid species. As a result, carbanionic fluoromethyl organometallics are generally not stable enough to be characterized by NMR. In contrast, the strong C–F bonding in trifluoromethyl groups (and difluoromethyl groups to some extent) provides sufficient kinetic stability to allow characterization of

**Scheme 5.22**

|  |     |                             |     |
|--|-----|-----------------------------|-----|
| $\text{CF}_3\text{-C}(\text{CH}_3)_3$  | -81 | $(\text{CF}_3)_2\text{-Zn}$ | -43 |
| $\text{CF}_3\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$ | -67 | $(\text{CF}_3)_2\text{-Cd}$ | -36 |
| $\text{CF}_3\text{-Sn}(\text{CH}_3)_3$ | -48 | $\text{CF}_3\text{-Cu}$     | -29 |
| $\text{CF}_3\text{-Pb}(\text{CH}_3)_3$ | -43 |                             |     |

a number of such organometallic compounds. All of them have fluorine chemical shifts downfield, often significantly downfield from compounds where  $\text{CF}_3$  is bound to saturated carbon. A number of examples are provided in Scheme 5.22.

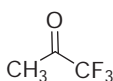
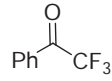
There is little difference between the chemical shifts of mono- and bis-trifluoromethyl organometallics, such as  $\text{CF}_3\text{-Zn-X}$  and  $(\text{CF}_3)_2\text{Zn}$ , which absorb at  $-44.5$  and  $-43.4$  ppm, respectively.

**5.4. CARBONYL COMPOUNDS**

The impact of a carbonyl group on the chemical shift of a  $\text{CF}_3$  group somewhat emulates the effect of other electronegative substituents. As indicated by the examples of aldehyde and ketones in Scheme 5.23, when the carbonyl carbon is *directly attached* to the  $\text{CF}_3$  group, it causes shielding of the  $\text{CF}_3$  fluorines. Note that aryl trifluoromethyl ketones are considerably less shielded than are alkyl trifluoromethyl ketones. The fluorine signal of trifluoromethyl ketones of course always appears as a sharp singlet. The spectrum of 1,1,1-trifluoromethyl-2-butanone, as seen in Fig. 5.5, is a good example of such a compound, with its singlet fluorine signal at  $-80.8$  ppm.

When the trifluoromethyl group is at the  $\beta$ -position, as in a trifluoroethyl group, the carbonyl group then leads to *deshielding* of the fluorines, and three-bond H-F coupling in the range of 10 Hz is observed (Scheme 5.24). When the trifluoromethyl group is at the  $\gamma$ -position (or

**Scheme 5.23**

|   |   |
|---|---|
| $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$  | $\text{CF}_3\text{CHO}$   |
| -69   | -82   |
|  |  |
| -81   | -72   |

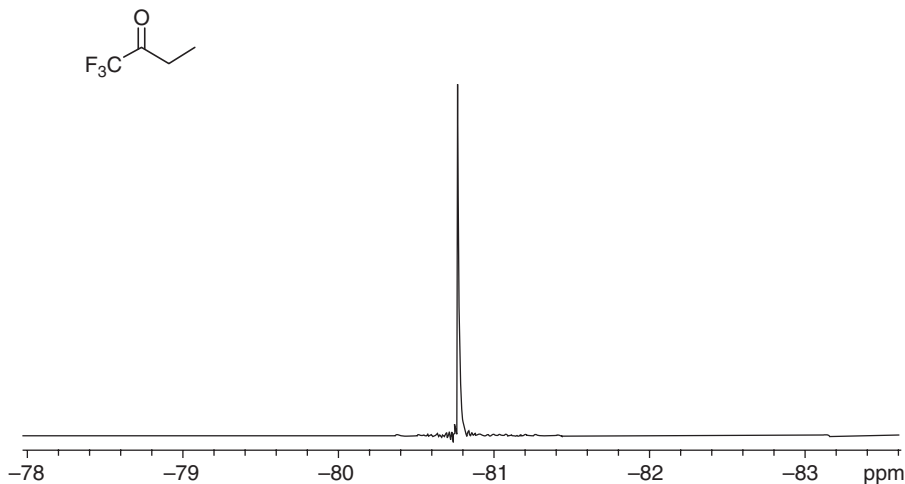
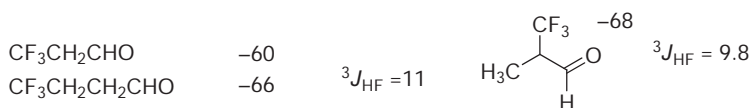


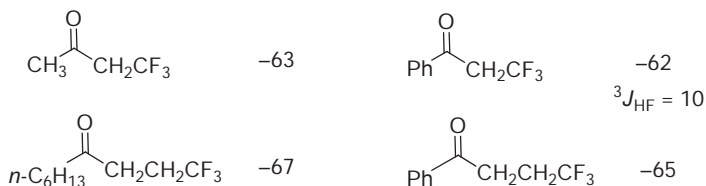
FIGURE 5.5.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 1,1,1-trifluoro-2-butanone

### Scheme 5.24

#### Aldehydes

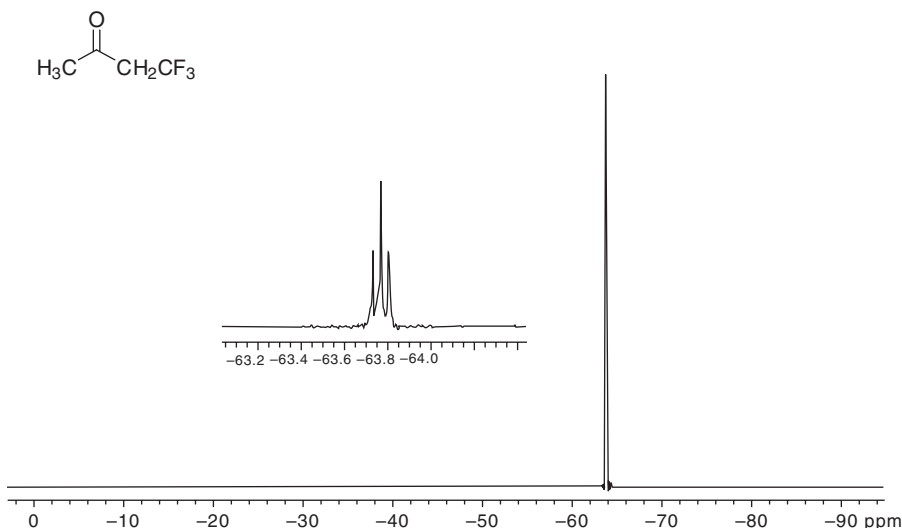


#### Ketones

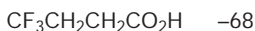
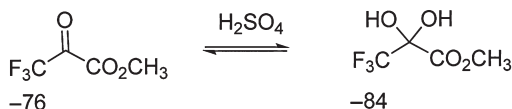


presumably further from the carbonyl group), little influence relative to  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$  is observed. The fluorine spectrum of 4,4,4-trifluoro-2-butanone (Fig. 5.6) is a good example, exhibiting a triplet at  $-63.8$  ppm with a three-bond H–F coupling of 10.4 Hz.

With regard to carboxylic derivatives, there is generally little difference in chemical shift among the various trifluoroacetic acid derivatives, as exemplified by the examples in Scheme 5.25. Also, the effect of moving the  $\text{CF}_3$  farther from the carboxylic acid function is similar

FIGURE 5.6.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 4,4,4-trifluoro-2-butanone**Scheme 5.25**Carboxylic acid derivatives

|                                    |     |                                   |     |
|------------------------------------|-----|-----------------------------------|-----|
| $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$   | -76 | $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ | -76 |
| $\text{CF}_3\text{COCl}$           | -76 | $\text{CF}_3\text{CONHCH}_3$      | -74 |
| $\text{CF}_3\text{COF}$            | -75 |                                   |     |
| $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ | -76 |                                   |     |

Pyruvates

to that seen with the aldehydes and ketones. Trifluoromethyl ketones will often be in equilibrium with their hydrated form, in which case signals from both the hydrate and water-free ketone will be observed, as is the case for the pyruvate example in Scheme 5.25.

### 5.4.1. $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR Data

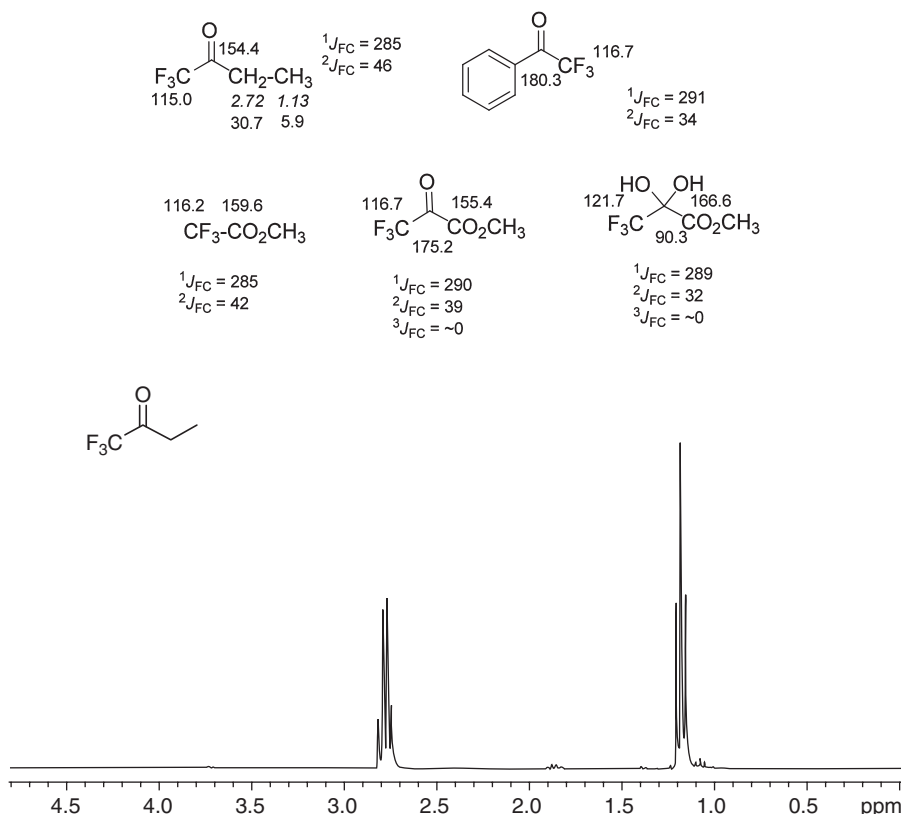
Some typical carbon NMR data for trifluoromethyl compounds are provided in Scheme 5.26.

There is no noticeable four-bond coupling between the  $\text{CF}_3$  fluorines and the  $\text{CH}_2$  group of 1,1,1-trifluoro-2-butanone, as can be seen in the  $^1\text{H}$  spectrum of this compound given in Fig. 5.7.

The carbon spectrum of this compound (Fig. 5.8) is typical of such spectra, with the  $\text{CF}_3$  group and the carbonyl group having chemical shifts of  $\delta$  115.7 and 192.1, respectively, and  $\text{F}-\text{C}$  couplings of 292 and 34 Hz, respectively. In this case, no three-bond  $\text{F}-\text{C}$  coupling is able to be discerned at the  $\text{CH}_2$  carbon, which appears as a broad singlet at 30.1 ppm.

Some proton and carbon data for *trifluoroethyl* compounds are given in Scheme 5.27, with the proton and carbon spectra of 4,4,4-trifluoro-

**Scheme 5.26**



**FIGURE 5.7.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 1,1,1-trifluoro-2-butanone



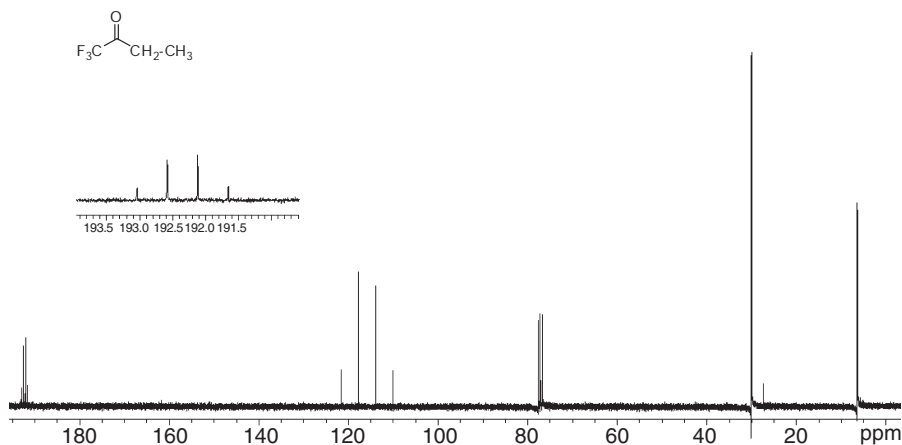
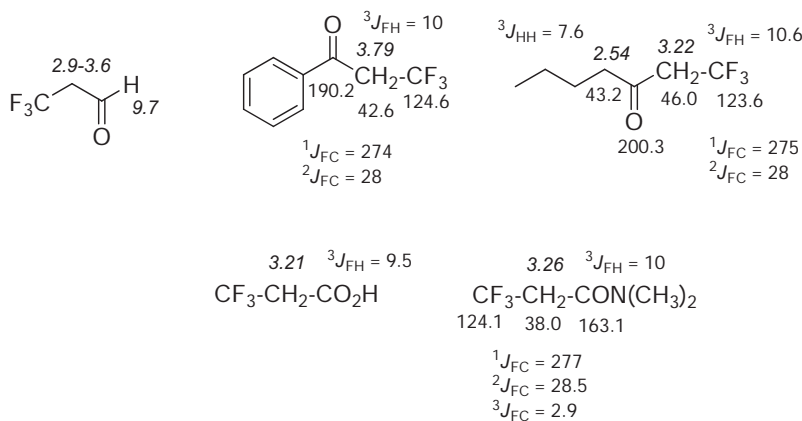


FIGURE 5.8.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 1,1,1-trifluoro-2-butanone

### Scheme 5.27



2-butanone in Figs. 5.9 and 5.10, respectively, providing characteristic examples.

The proton spectrum in Fig. 5.9 shows a quartet at  $\delta$  3.18 with a three-bond H–F coupling of 10.5 Hz for the  $\text{CH}_2$  group.

The  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum in Fig. 5.10 exhibits a quartet at 123.8 ppm with a one-bond F–C coupling of 278 Hz, another quartet at 46.9 ppm, with a two-bond F–C coupling of 28 Hz, and a small quartet at 198.2 ppm (for the carbonyl) with a still observable three-bond coupling of 2.5 Hz.

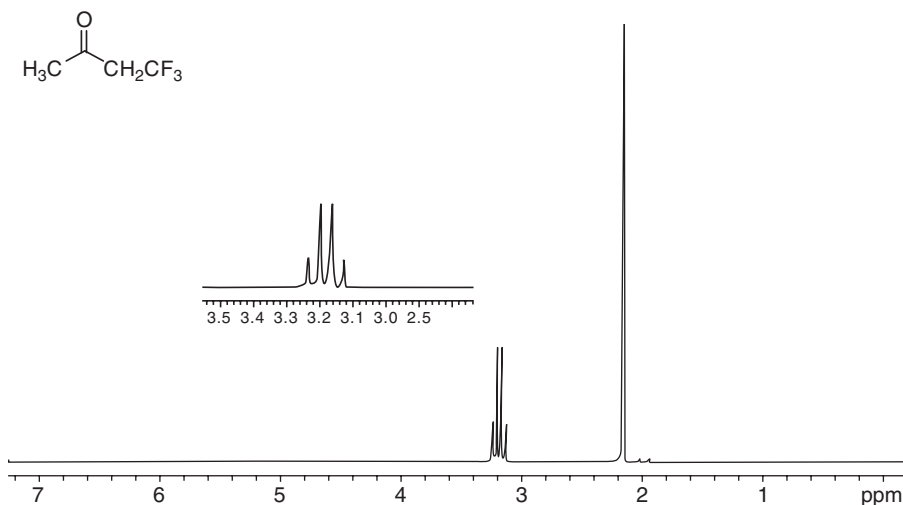


FIGURE 5.9.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4,4,4-trifluoro-2-butanone

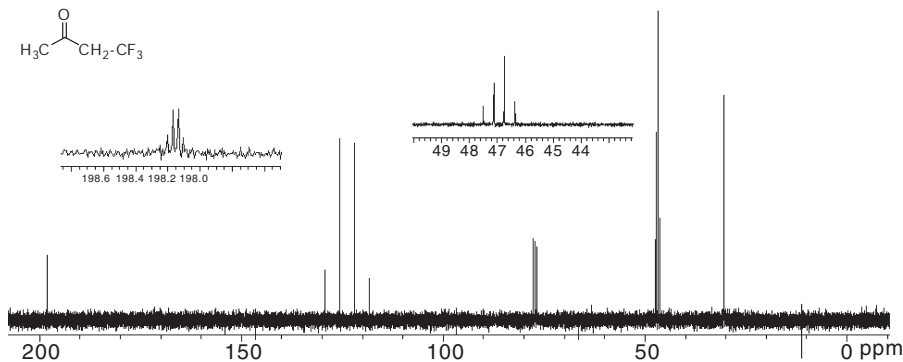
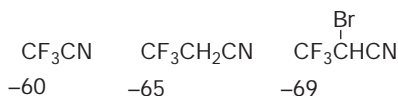


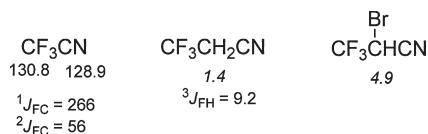
FIGURE 5.10.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 4,4,4-trifluoro-2-butanone

## 5.5. NITRILES

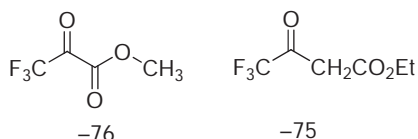
Unlike the effect of a carbonyl function, a nitrile group attached to a  $\text{CF}_3$  group will *deshield* the  $\text{CF}_3$  fluorines, with a diminished deshielding effect being exerted as the  $\text{CN}$  is placed farther away (Scheme 5.28).

**Scheme 5.28****5.5.1.  $^{13}\text{C}$  NMR Data for Nitriles**

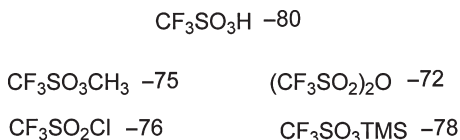
There are little data of this type that are available (Scheme 5.29).

**Scheme 5.29****5.6. BIFUNCTIONAL COMPOUNDS**

As one can see from the examples given (Scheme 5.30), the primary influence upon the chemical shift of a  $\text{CF}_3$  group is exerted by that functional group closest to the  $\text{CF}_3$  group.

**Scheme 5.30****5.7. SULFONIC ACID DERIVATIVES**

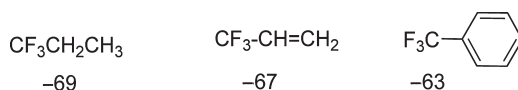
The influence of an  $\text{SO}_3\text{H}$  group is not much different from that of the  $\text{CO}_2\text{H}$  group. All of the derivatives of triflic acid have very similar chemical shifts (Scheme 5.31).

**Scheme 5.31**

## 5.8. ALLYLIC AND PROPARGYLIC TRIFLUOROMETHYL GROUPS

Trifluoromethyl groups that are bound to  $sp^2$  carbons of alkenes, arenes, or heterocyclic compounds are slightly deshielded compared to the saturated counterparts, but the influence is relatively small (Scheme 5.32).

**Scheme 5.32**

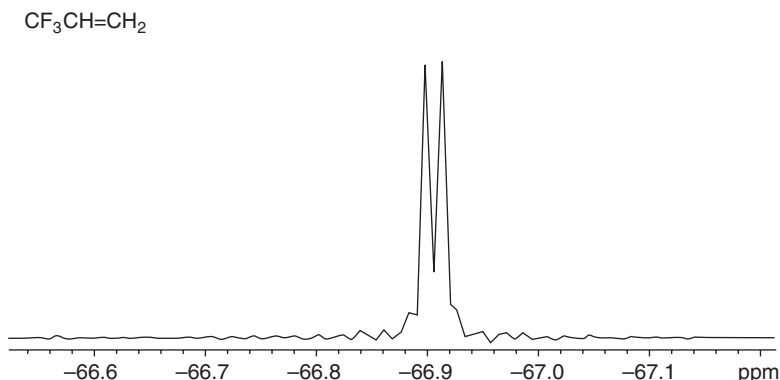


### 5.8.1. Allylic Trifluoromethyl Groups

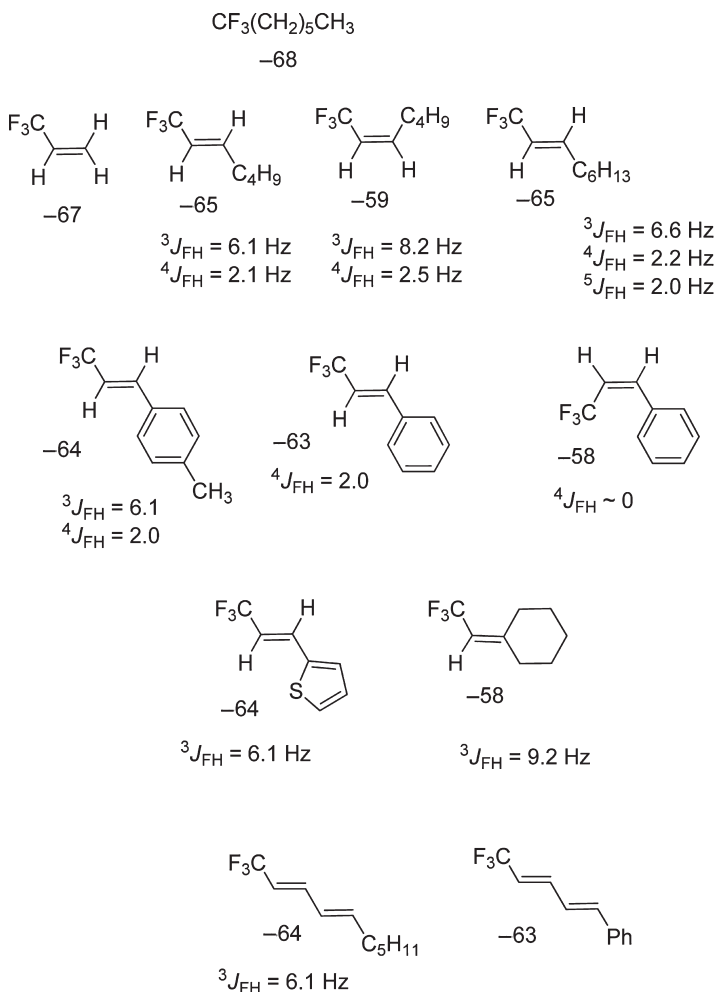
The chemical shifts of trifluoromethyl groups directly bound to simple hydrocarbon carbon-carbon double bonds are not significantly different from those of analogous saturated systems (Scheme 5.33). The exact chemical shift for  $\text{CF}_3\text{CH=C}$  compounds will vary slightly depending on how many alkyl or aryl groups are bound to the vicinal carbon. Anytime an alkyl or aryl group is *cis* to the  $\text{CF}_3$  group, this leads to deshielding relative to the situation when there is only a *trans*-substituent. Again, this is consistent with the concept of “steric deshielding” of the  $\text{CF}_3$  group by a proximate, in this case a *cis*-alkyl or aryl group.

A phenyl substituent or an additional conjugated double bond at the  $\beta$ -position does not affect the chemical shift any differently than does an alkyl substituent.

The fluorine NMR spectrum of 3,3,3-trifluoropropene (Fig. 5.11) provides a good example of the doublet observed for the trifluoro-



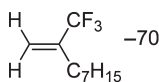
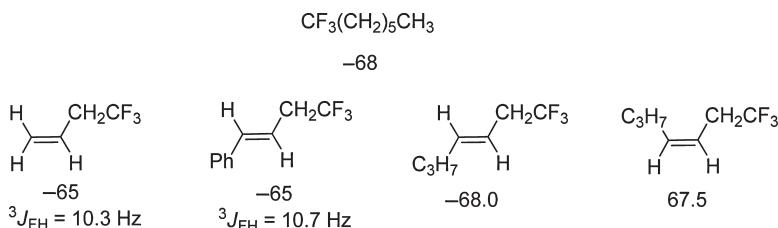
**FIGURE 5.11.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 3,3,3-trifluoropropene

**Scheme 5.33**

methyl group in such compounds, in this case at 69.9 ppm, with a three-bond coupling constant of only 4 Hz.

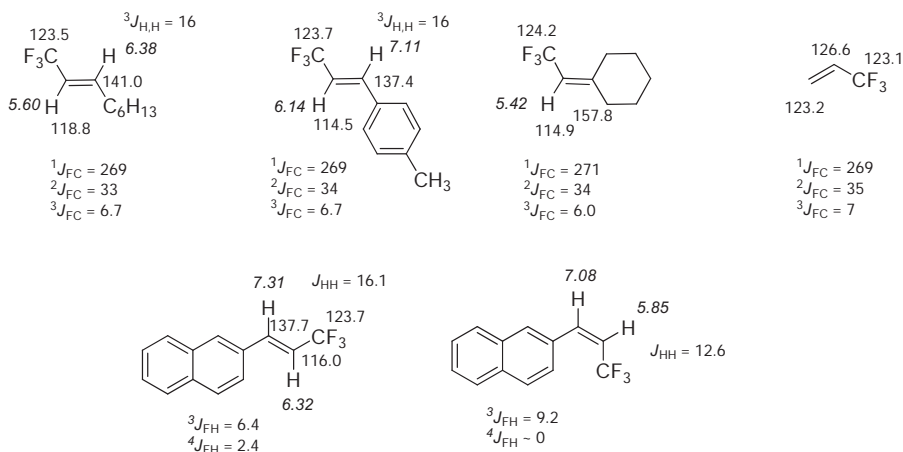
Allylic trifluoromethyl groups that are of the type  $\text{CF}_3\text{CR}=\text{C}$  appear at higher field than those of the  $\text{CF}_3\text{CH}=\text{C}$  type, which is consistent with our knowledge of the effect of branching on chemical shift (Scheme 5.34).

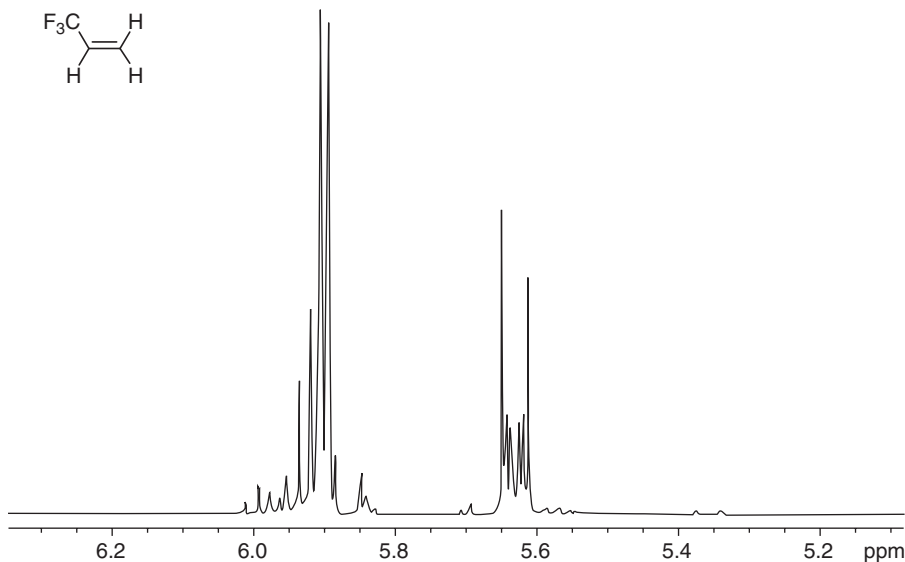
When the trifluoromethyl group is one carbon farther removed from the carbon-carbon double bond, as in the examples below, the double bond has little if any influence on chemical shift, nor is there any notice-

**Scheme 5.34****Scheme 5.35**

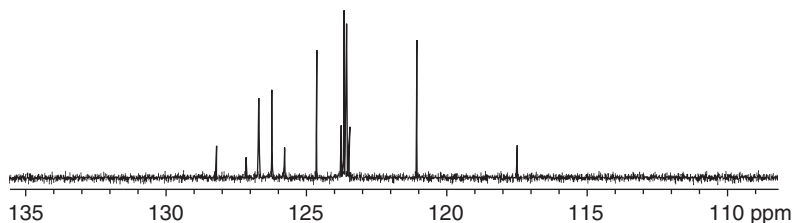
able difference between the chemical shifts of *cis*- and *trans*-isomers (Scheme 5.35).

**5.8.1.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** It is notable that both H-2 and C-2 in 1,1,1-trifluoro-2-alkenes, such as those given in Scheme 5.36, are shielded relative to H-3 and C-3. From the last two examples, it can also be seen that both vinylic protons in the *E* isomer exhibit greater deshielding than those in the *Z* isomer. Again we see four-bond F—H coupling only in the *E* isomer, which has the coupling H and  $\text{CF}_3$  *cis* to each other.

**Scheme 5.36**



**FIGURE 5.12.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 3,3,3-trifluoropropene



**FIGURE 5.13.**  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 3,3,3-trifluoropropene

Proton and carbon spectra of 3,3,3-trifluoropropene are provided in Figs. 5.12 and 5.13 as specific examples of such spectra. The proton spectrum is more complicated than one would have expected based on a first-order analysis. However, a fluorine-decoupled spectrum becomes first order, as was depicted and discussed in Chapter 2, Section 2.3.5, Figs. 2.9 and 2.10.

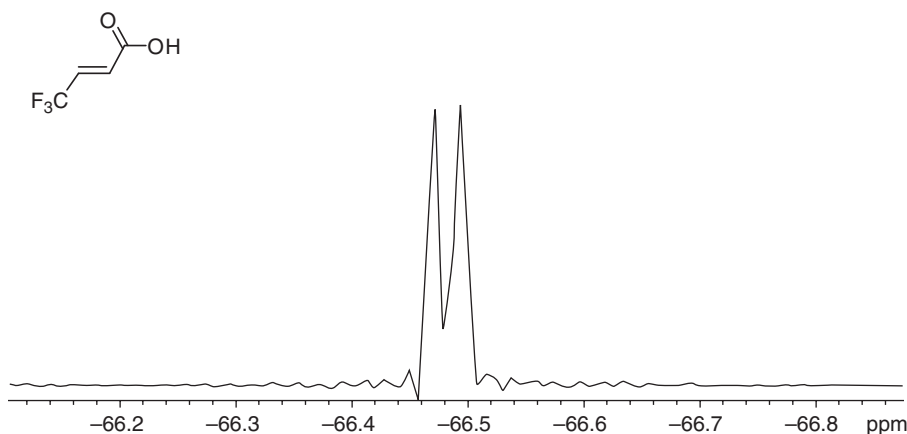
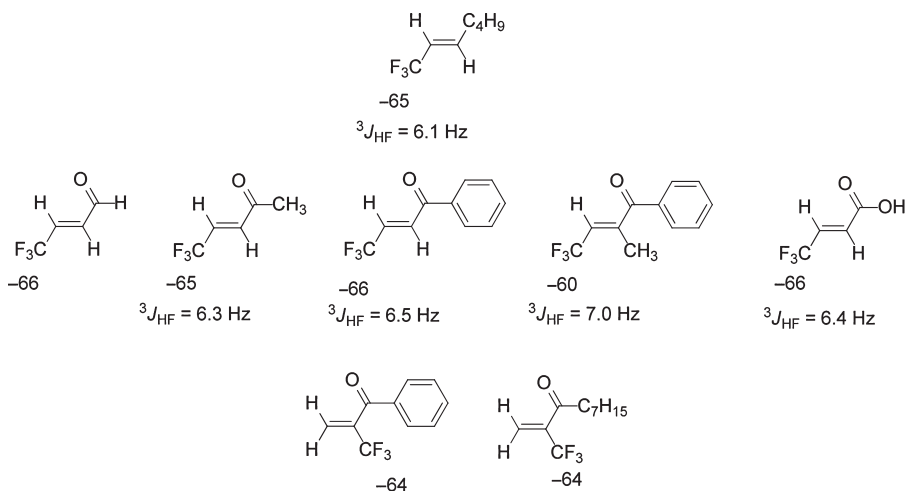
The carbon spectrum is wonderfully discernable, with all three carbons appearing as quartets in the same general region, with the highly split (270 Hz) trifluoromethyl carbon at 122.8 ppm, the C2 carbon

at 126.4 ppm with 34-Hz coupling, and the C1 carbon absorbing at 123.6 ppm with 6.9-Hz coupling.

### 5.8.2. $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds

The chemical shifts of trifluoromethyl groups at the terminus of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds are not affected by the presence of the carbonyl group, as is indicated by the examples in Scheme 5.37, and as exemplified by the fluorine NMR of 4,4,4-trifluorocrotonic acid, given in Fig. 5.14.

**Scheme 5.37**



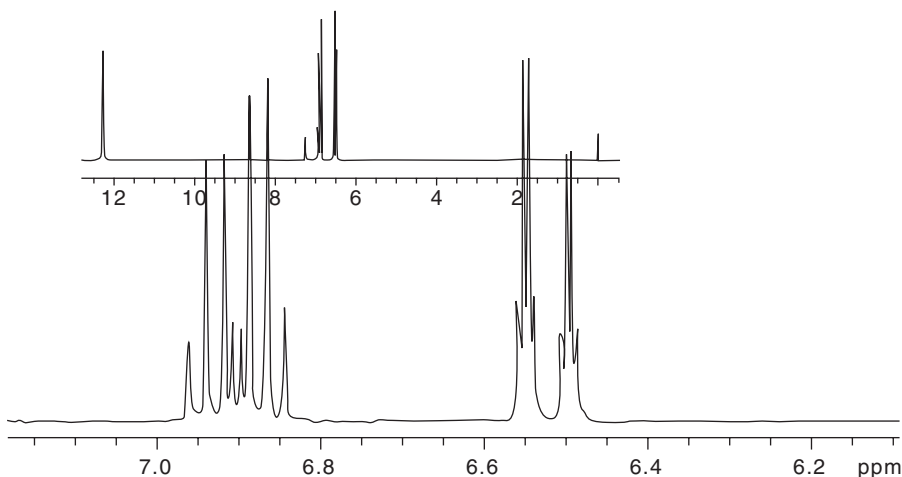
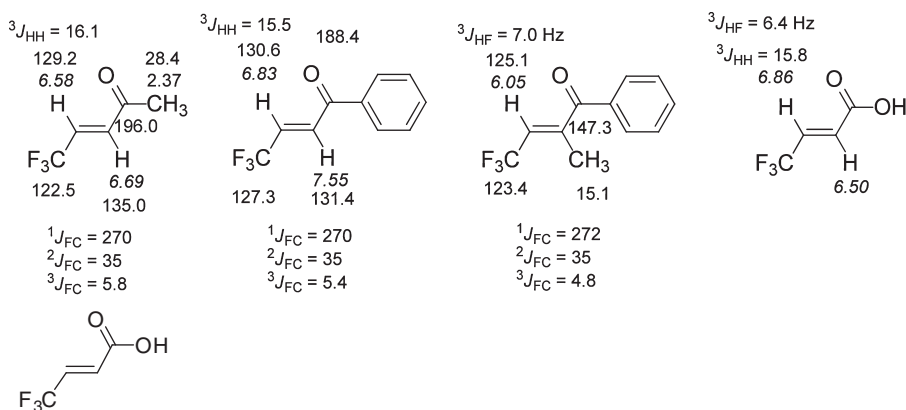
**FIGURE 5.14.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 4,4,4-trifluorocrotonic acid



**5.8.2.1. Proton and Carbon Spectra of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds.** Characteristic proton and carbon data for  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds are provided in Scheme 5.38. Such spectra are exemplified by the proton and carbon spectra of 4,4,4-trifluorocrotonic acid in Figs. 5.15 and 5.16.

The proton spectrum consists of two signals for the vinylic protons, each a doublet of quartets. The signal for the proton at C2 is centered at 6.53 ppm with a *trans* three-bond H–H coupling constant of 15.8 Hz, and a four-bond F–H coupling of 2.0 Hz. That of the proton at C3 is centered at 6.91 ppm, with respective coupling constants of 15.8 and 6.5 Hz.

**Scheme 5.38**



**FIGURE 5.15.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 4,4,4-trifluorocrotonic acid

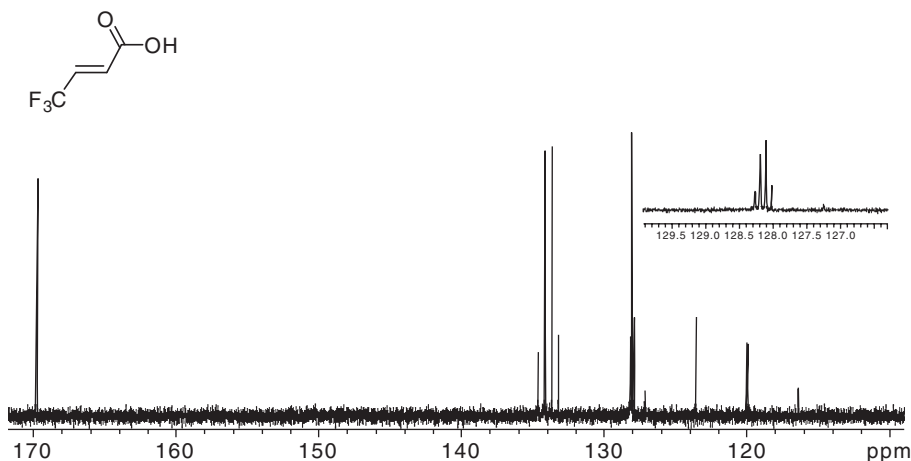


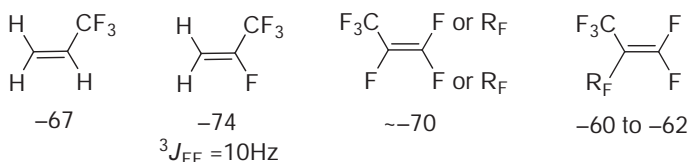
FIGURE 5.16  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 4,4,4-trifluorocrotonic acid

The carbon spectrum of 4,4,4-trifluorocrotonic acid is a classic example of the impact of fluorine on a carbon spectrum, with quartets due to the one-, two-, and three-bond coupling to C4, C3, and C2, respectively, being clearly seen. The  $\text{CF}_3$  (C4) carbon is seen at 121.9 ppm with a coupling constant of 271 Hz, the C3 vinylic carbon appearing at 134.0 ppm with a coupling constant of 36 Hz, the other vinylic carbon (C2) appearing at 128.1 ppm with 6.0-Hz coupling, and the carbonyl carbon appearing as a singlet at 170.0 ppm.

### 5.8.3. More Heavily Fluorinated Allylics

The chemical shifts of alkenyl trifluoromethyl groups of the type  $\text{CF}_3\text{CF}=\text{C}$  are generally shielded relative to  $\text{CF}_3\text{CH}=\text{C}$ , with fluorination at more distant sites leading to deshielding (Scheme 5.39). The usual deshielding effect of branching is observed in perfluoroalkenes.

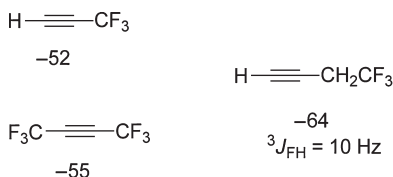
Scheme 5.39



### 5.8.4. Propargylic Trifluoromethyl Groups

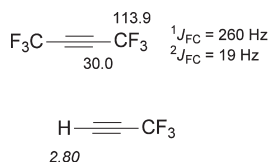
Trifluoromethyl groups bound to a carbon–carbon triple bond absorb at the lowest field of any carbon-bound  $\text{CF}_3$  group, with 3,3,3-trifluoropropyne having a  $\delta_{\text{F}}$  of  $-52$  (Scheme 5.40). When the  $\text{CF}_3$  group is one carbon farther from the triple bond, it is almost unaffected by its presence.

**Scheme 5.40**



**5.8.4.1.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Data.** Carbon and proton NMR data for a couple of alkynyl  $\text{CF}_3$  systems are given in Scheme 5.41.

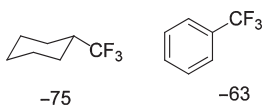
**Scheme 5.41**



## 5.9. ARYL-BOUND TRIFLUOROMETHYL GROUPS

Benzylic trifluoromethyl groups generally appear as a *sharp singlet* about 8 ppm downfield of their saturated analogue, trifluoromethylcyclohexane, usually in the  $-63$  ppm region (Scheme 5.42), as exemplified by the fluorine spectrum of trifluoromethylbenzene in Fig. 5.17.

**Scheme 5.42**



Disubstituted trifluoromethylbenzenes exhibit very little variation in chemical shift, regardless of whether they are *ortho*-, *meta*-, or *para*-isomers. Table 5.4 gives evidence of this lack of significant variation.

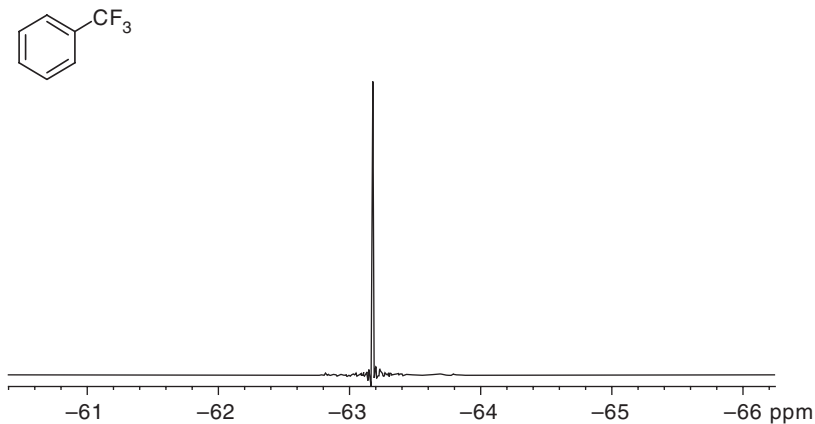


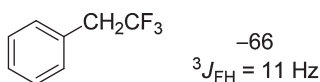
FIGURE 5.17.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of trifluoromethylbenzene

TABLE 5.4  $^{19}\text{F}$  Chemical Shifts for  $\text{CF}_3$  Groups in Disubstituted Benzenes

| Substituent   | Chemical Shifts ( $\delta_{\text{F}}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ ) |             |              |
|---------------|---|-------------|--------------|
|               | <i>para</i>   | <i>meta</i> | <i>ortho</i> |
| H             | -63.2   |             |              |
| $\text{NH}_2$ | -61.7   | -63.4       | -63.2        |
| OH            | -62.0   | -63.3       | -61.4        |
| $\text{CH}_3$ | -62.5   | -63.3       | -63.6        |
| Cl            | -63.1   | -63.4       | -63.1        |

When the aryl group is one carbon farther from the  $\text{CF}_3$  group, it has virtually no influence upon its chemical shift (Scheme 5.43).

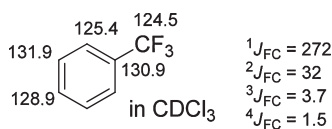
Scheme 5.43



### 5.9.1. $^{13}\text{C}$ NMR Data

The  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of trifluoromethylbenzene is shown in Fig. 5.18, with the chemical shifts and coupling constants shown in Scheme 5.44.

Scheme 5.44



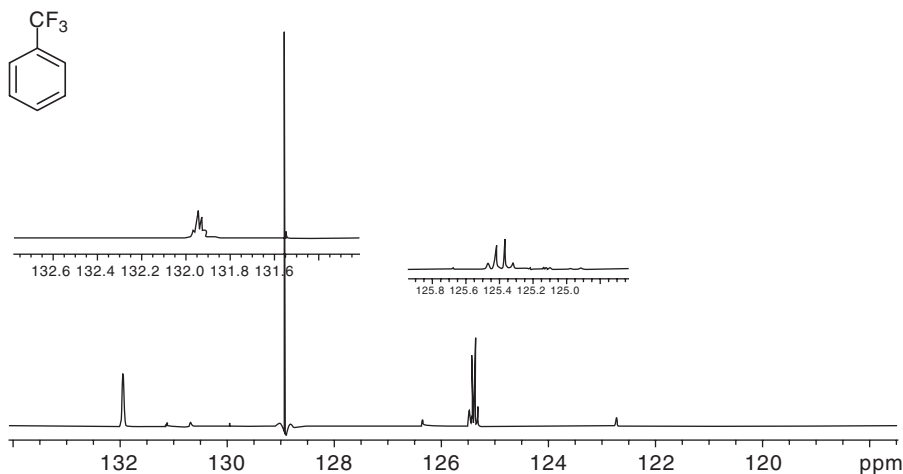


FIGURE 5.18.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of trifluoromethylbenzene

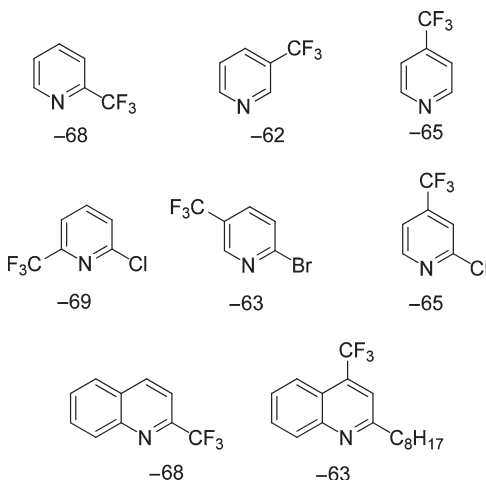
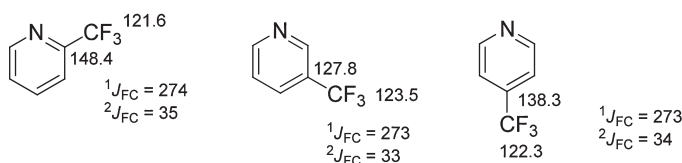
The *ortho*, *meta*, and *para* carbons (hydrogen bound) are clearly seen with diminishing coupling to the  $\text{CF}_3$  fluorines, whereas both the  $\text{CF}_3$  carbon and C-1 of the benzene can be detected, but are much weaker signals. If you were not looking for them, you would not have noticed the four peaks of the  $\text{CF}_3$  quartet (with coupling constant of 272 Hz), at about 119.1, 122.7, 126.4, and 129.8 ppm, and the middle two peaks of the C-1 quartet, which are barely seen at about 130.7 and 131.1 ppm.

## 5.10. HETEROARYL-BOUND TRIFLUOROMETHYL GROUPS

For commonly encountered heterocycles, the chemical shifts of trifluoromethyl substituents will depend somewhat upon where in the heterocycle they are located. Examples of trifluoromethyl derivatives for a number of common heterocycles, including pyridines, quinolines, pyrroles, indoles, thiophenes, benzothiophenes, furans, benzofurans, imidazoles, and uracils are given below.

### 5.10.1. Pyridines and Quinolines

For both pyridines and quinolines, it is easy to distinguish between the 2- and the 4-substituted isomers, since the trifluoromethyl group at the 2-position absorbs at somewhat higher field than that at the 4-position (Scheme 5.45).  $\text{CF}_3$  at the 3-position appears at a still lower field.

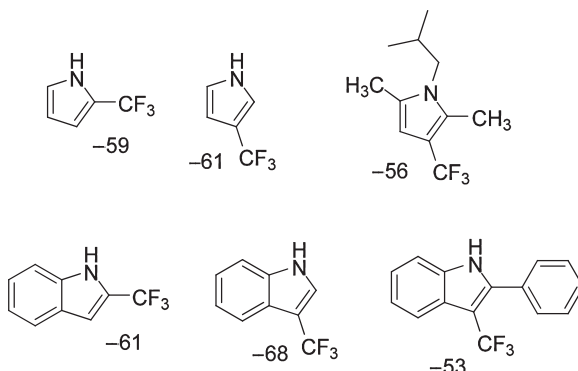
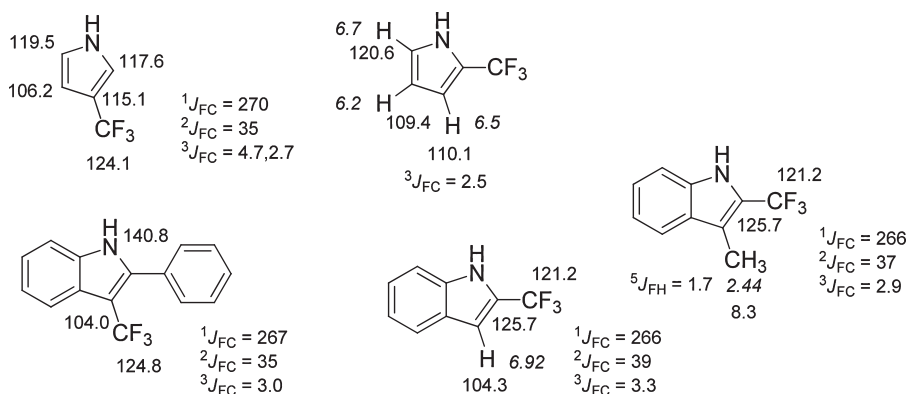
**Scheme 5.45****Scheme 5.46**

**5.10.1.1. Proton and Carbon NMR Data for Trifluoromethyl Pyridines.** Little data are available, but some examples are given in Scheme 5.46. The carbon of the *o*-CF<sub>3</sub> substituent is at slightly higher field than *p*-CF<sub>3</sub>, with the *m*-CF<sub>3</sub> appearing at the lowest field, although the differences are relatively small.

## 5.10.2. Pyrroles and Indoles

Generally, the 2- and 3-trifluoromethyl-substituted pyrroles and indoles are readily distinguished, with the CF<sub>3</sub> groups of the 3-isomers absorbing at a higher field than the 2-isomers (Scheme 5.47). A phenyl or an alkyl vicinal to the CF<sub>3</sub> group gives rise to considerable steric deshielding.

**5.10.2.1. Proton and Carbon NMR Spectra of Pyrroles and Indoles.** Some examples are given in Scheme 5.48 that provide proton and carbon data for pyrroles and indoles bearing a trifluoromethyl group.

**Scheme 5.47****Scheme 5.48**

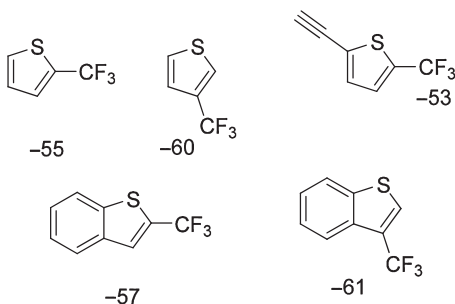
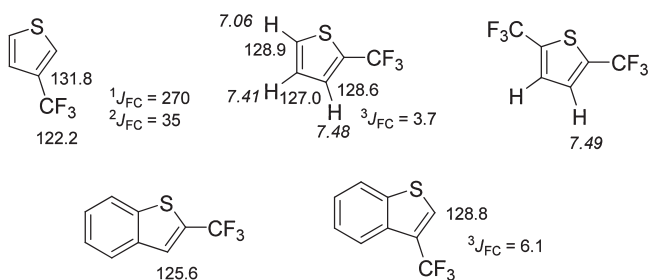
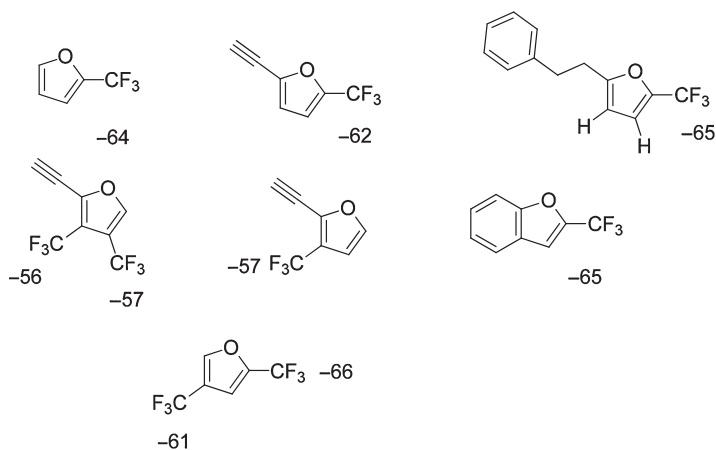
### 5.10.3. Thiophenes and Benzthiophenes

Similarly, the fluorines of a trifluoromethyl group in the 3-position of thiophenes absorb at a higher field than those of one at the 2-position (Scheme 5.49).

**5.10.3.1. Carbon and Proton NMR Spectra of Thiophenes.** Some examples that provide proton and carbon data for thiophenes and benzthiophenes that bear a trifluoromethyl group are given in Scheme 5.50.

### 5.10.4. Furans

The trifluoromethylfurans and benzofurans have  $^{19}\text{F}$  chemical shifts at significantly higher fields than the respective thiophenes or pyrroles (Scheme 5.51).

**Scheme 5.49****Scheme 5.50****Scheme 5.51**



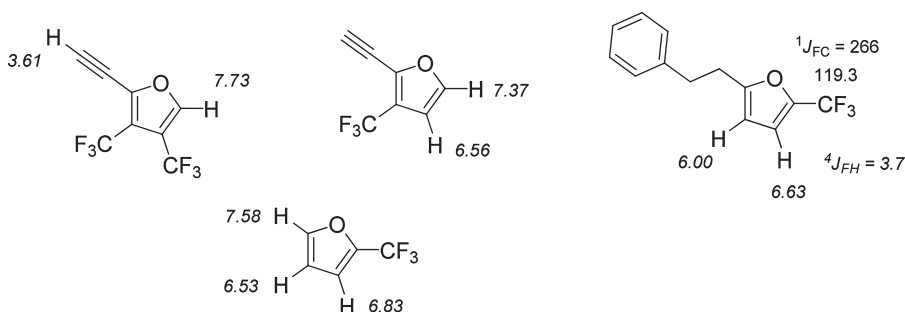
**5.10.4.1. Proton and Carbon NMR Spectra of Furans.** As is the case with furans without  $\text{CF}_3$  groups, the protons at the 2- and 5-positions appear at a significantly lower field than do those at the 3- and 4-positions (Scheme 5.52). Protons next to  $\text{CF}_3$  groups are additionally deshielded.

### 5.10.5. Imidazoles and Benzimidazoles

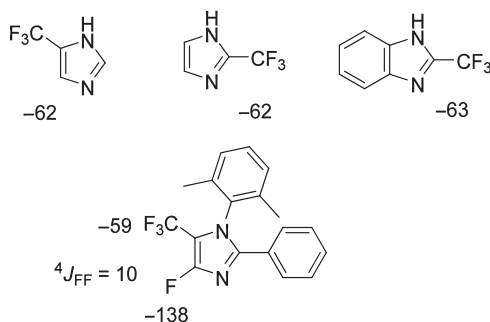
Examples providing fluorine chemical shift data for trifluoromethyl imidazoles and a benzimidazole bearing a trifluoromethyl group are given in Scheme 5.53.

When the  $\text{CF}_3$  group is bound to a nitrogen of imidazole, there is not much difference in its chemical shift (Scheme 5.54).

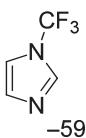
**Scheme 5.52**



**Scheme 5.53**

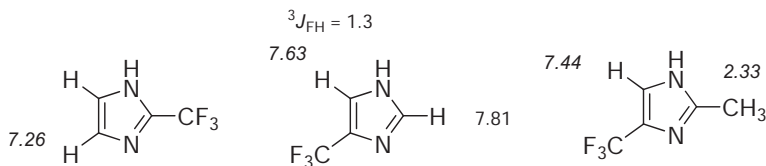


**Scheme 5.54**



**5.10.5.1. Proton NMR Spectra of Trifluoromethylimidazoles.** A few examples of proton spectra of imidazoles substituted with a  $\text{CF}_3$  group are given in Scheme 5.55.

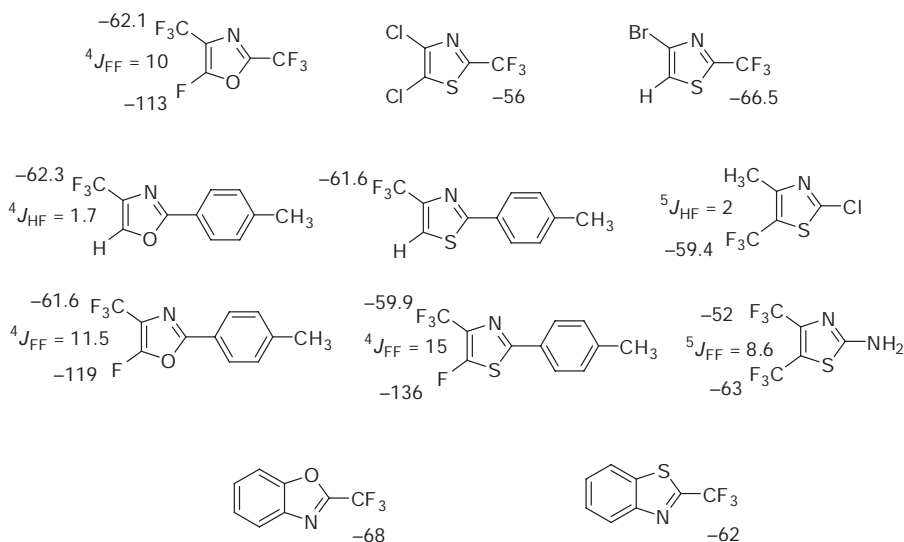
**Scheme 5.55**



### 5.10.6. Oxazoles, Thiazoles, Benzoxazoles, and Benzthiazoles

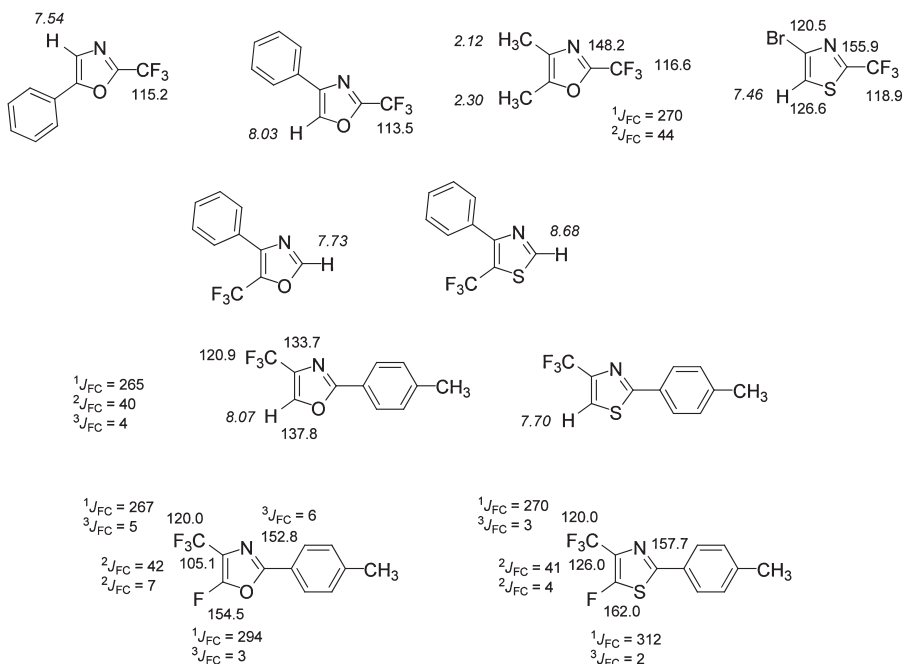
Examples of fluorine chemical shift and coupling constant data are given in Scheme 5.56. Note the significant four- and five-bond F–F and F–H coupling in these compounds, which no doubt is due in part to through-space coupling.

**Scheme 5.56**



**5.10.6.1. Carbon and Proton Spectra of Oxazoles and Thiazoles.** Some examples of carbon and proton NMR data are provided in Scheme 5.57.

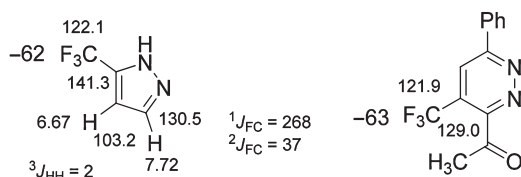
**Scheme 5.57**



## 5.10.7. Pyrazoles and Pyridazines

A couple of examples of other heterocycles, a pyrazole and a pyridazine, are given in Scheme 5.58, with their fluorine, proton, and carbon NMR data.

**Scheme 5.58**



## REFERENCES

1. DeMarco, R. A.; Fox, W. B.; Moniz, W. B.; Sojka, S. A. J. *Magn. Res.* **1975**, *18*, 522–526.
2. Burton, D. J.; Yang, Z.-Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189–275.



## CHAPTER 6

---

# MORE HIGHLY FLUORINATED GROUPS

---

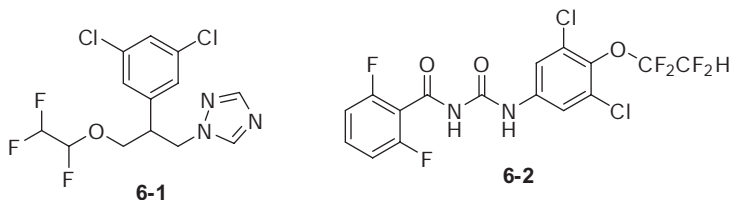
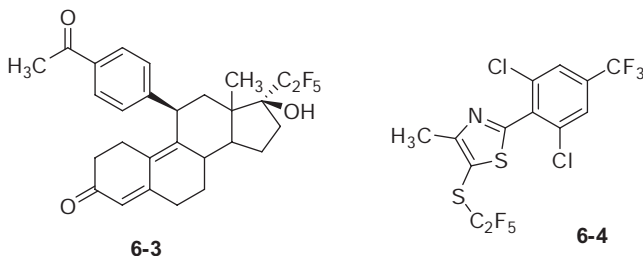
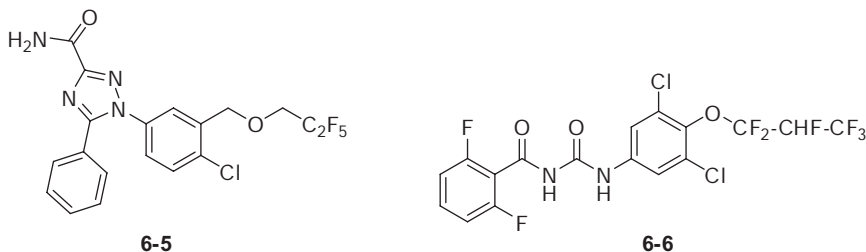
### 6.1. INTRODUCTION

Although most fluorine-containing biologically active pharmaceutical and agrochemical compounds make use of the substituents that have been discussed in the previous three chapters, there are also numerous examples of more highly fluorinated bioactive compounds, the efficacy of which should encourage more examples to be sought.

For example, the 1,2,2 trifluoroethyl group has found use in the fungicide tetraconazole (**6-1**), whereas the 1,1,2,2-tetrafluoroethyl group is encountered in the benzoylphenylurea insecticide hexaflumuron (**6-2**), which is used to control locust and grasshoppers in Sahalian grasslands (Fig. 6.1).

Likewise, the pentafluoroethyl substituent plays an important role in the extraordinarily potent antiprogesterone properties of compound **6-3**, as well as in the insecticide candidate **6-4** (Fig. 6.2).

A variety of fluorinated C<sub>3</sub> substituents have also been found to be useful in facilitating bioactivity, including the 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl group-containing herbicide flupoxam (**6-5**) and the 1,1,2,3,3,3-hexafluoropropyl group-containing insecticide lufenuron (**6-6**) (Fig. 6.3). The hexafluoroisopropyl group is also found in the pyrethroid

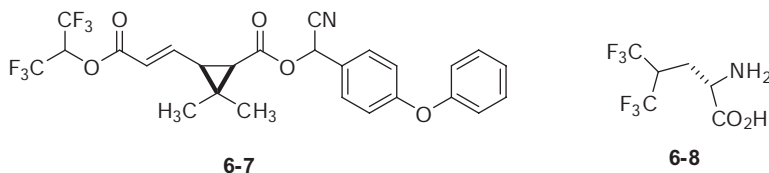
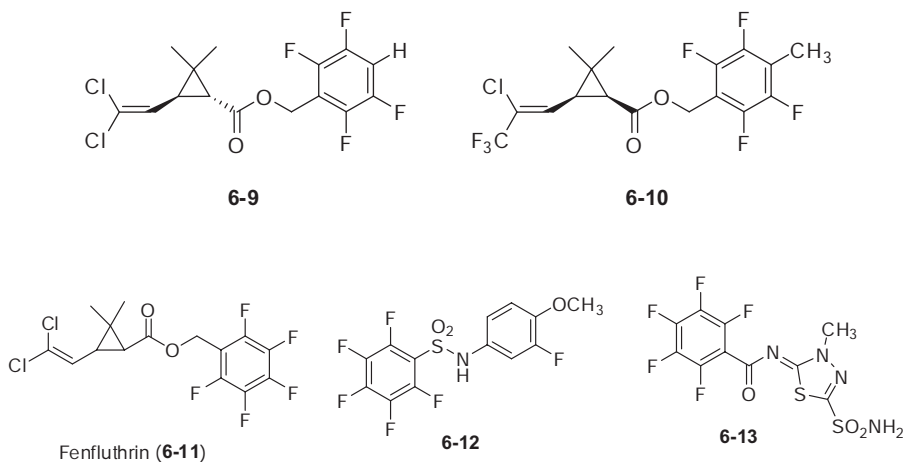
**FIGURE 6.1.** Examples of bioactive trifluoro- and tetrafluoroethyl compounds**FIGURE 6.2.** Examples of bioactive pentafluoroethyl compounds**FIGURE 6.3.** Examples of bioactive pentafluoro- and hexafluoro-*n*-propyl compounds

insecticide acrinathrin (**6-7**) and in the fluorinated amino acid hexafluoroleucine (**6-8**) (Fig. 6.4).

Multifluorinated aromatics also play a significant role within bioactive compounds. Difluoroaromatics have already been discussed in Chapter 3. Bioactive tetrafluorobenzene derivatives are exemplified by the pyrethroid insecticides transfluthrin (**6-9**) and tefluthrin (**6-10**), whereas there are numerous pentafluorobenzene compounds that have proved of interest as potential insecticides, anticancer or antiglaucoma drugs (**6-11**, **6-12**, and **6-13**) (Fig. 6.5).

## 6.2. THE 1,1,2- AND 1,2,2-TRIFLUOROETHYL GROUPS

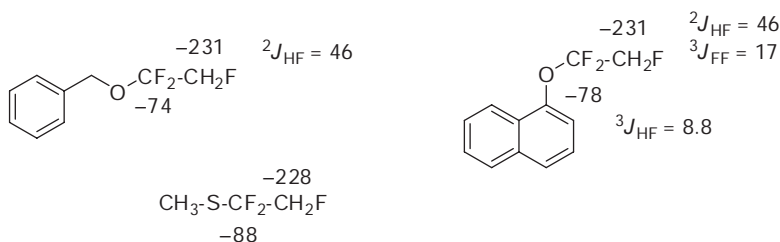
The common 2,2,2-trifluoroethyl group was discussed in Chapter 5. Less commonly encountered is the 1,1,2-trifluoroethyl group, the ether

**FIGURE 6.4.** Examples of bioactive hexafluoroisopropyl compounds**FIGURE 6.5.** Examples of bioactive polyfluorobenzene compounds

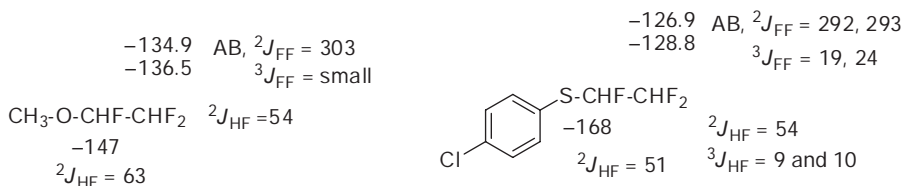
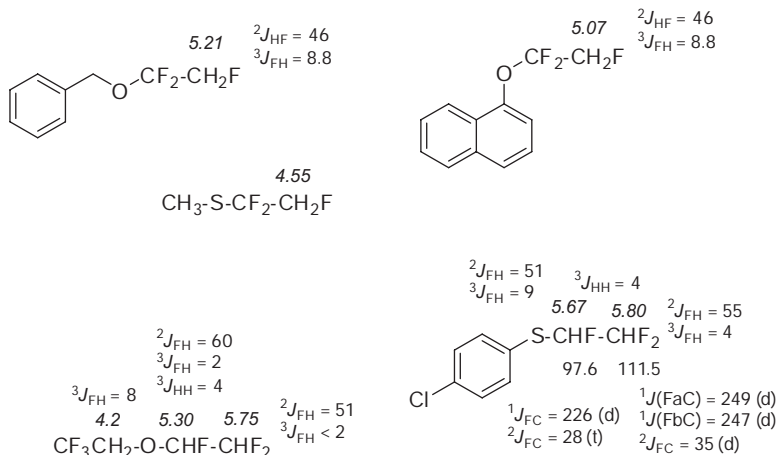
and sulfide of which can be prepared by nucleophilic addition to trifluoroethylene. Still rarer is the more difficult to prepare 1,2,2-trifluoroethyl group. These groups, when seen, are usually ethers or sulfides.

Some explicit examples of 1,1,2-trifluoroethyl ethers and sulfides are provided in Scheme 6.1.

The CHF carbon is chiral in 1,2,2-trifluoroethyl compounds. Thus, the fluorines of the  $\text{CF}_2\text{H}$  group are diastereotopic and appear as an AB system, and each of the fluorines can potentially couple with

**Scheme 6.1**



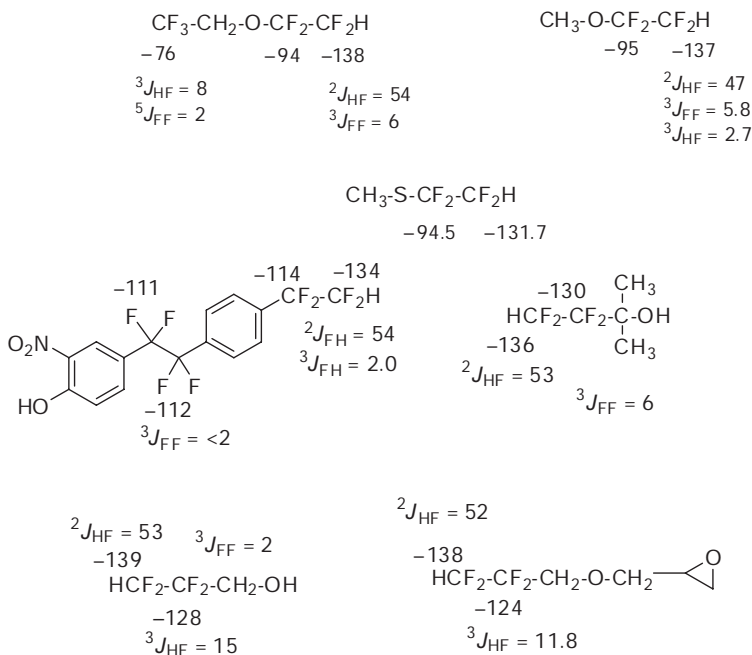
**Scheme 6.2****Scheme 6.3**

different coupling constants to the vicinal H and F. In what is an oft observed phenomenon, the vicinal three-bond F–F coupling in the sulfides is always much greater than that in the ethers. The examples in Scheme 6.2 provide typical data for such compounds.

The proton and carbon NMR spectra of both of these trifluoroethyl systems are marked by the usual large two-bond F–H coupling constants, with the 1,2,2-trifluoro system exhibiting individual coupling constants from the A and B fluorines to the CHF<sub>2</sub> carbon. Data for the proton and carbon spectra of both types of trifluoroethyl compounds are provided in Scheme 6.3.

### 6.3. THE 1,1,2,2-TETRAFLUOROETHYL AND 2,2,3,3-TETRAFLUOROPROPYL GROUPS

The 1,1,2,2-tetrafluoroethyl group, usually appearing as either the ether or the sulfide, is quite commonly encountered, probably because of its

**Scheme 6.4**

relative ease of synthesis from nucleophilic additions to tetrafluoroethylene. The fluorine NMR spectra of such isolated tetrafluoroethyl groups are characterized (Scheme 6.4) by the usual large (54 Hz) two-bond H–F coupling constant.

When the tetrafluoroethyl group is attached to a carbon bearing hydrogen atoms, the three-bond H–F coupling constants are generally >10 Hz. 2,2,3,3-Tetrafluoropropanol itself is quite inexpensive and building blocks derived from it are quite common. Its fluorine NMR spectrum is given in Fig. 6.6 as a good example of such a system. In this case, the 13.2-Hz three-bond F–H coupling constant is best observed in the proton spectrum (see Figure 6.7).

The fluorine NMR exhibits two signals, with the CF<sub>2</sub>H appearing at  $\delta$  –139.3 (d,  ${}^2J_{\text{HF}} = 53$  Hz) and the CF<sub>2</sub> group appearing at –127.5 ppm as a multiplet.

Proton and carbon NMR spectra of compounds containing the 1,1,2,2-tetrafluoroethyl and the 2,2,3,3-tetrafluoropropyl groups are exemplified in Scheme 6.5, and the proton and carbon NMR spectra of 2,2,3,3-tetrafluoropropanol are provided as a specific example in Figs. 6.7 and 6.8.

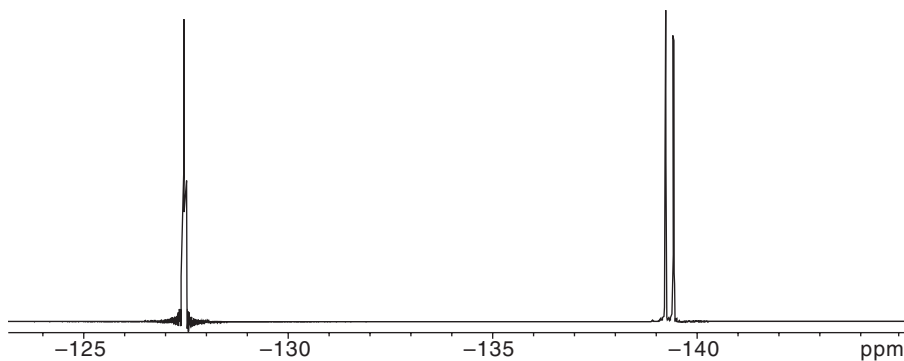
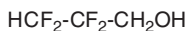
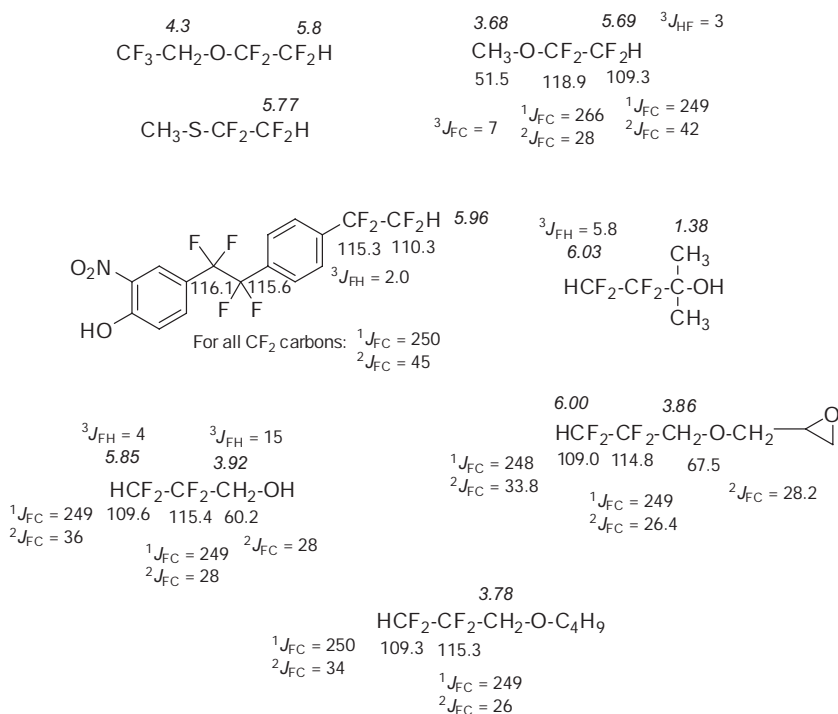


FIGURE 6.6.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 2,2,3,3-tetrafluoropropanol

### Scheme 6.5



The  $\text{CH}_2$  protons at  $\delta$  3.91 appear as a triplet of triplets, with three- and four-bond F–H coupling constants of 13.2 and 1.6 Hz, respectively. The  $\text{CF}_2\text{H}$  proton at  $\delta$  5.88 also appears as a triplet of triplets, with two- and three-bond F–H coupling constants of 53 and 4.2 Hz, respectively.

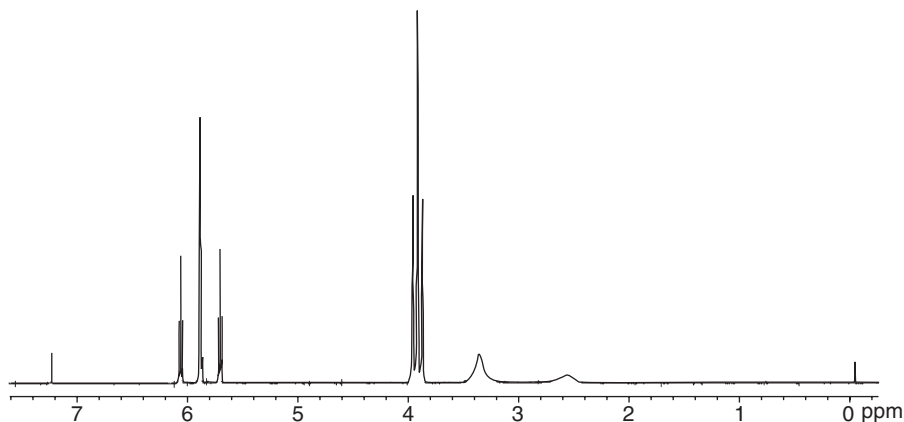
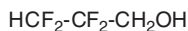


FIGURE 6.7.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 2,2,3,3-tetrafluoropropanol

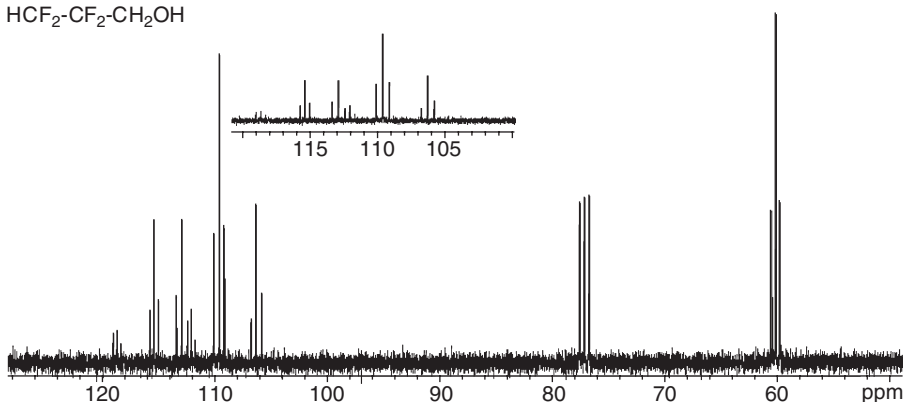
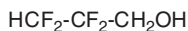
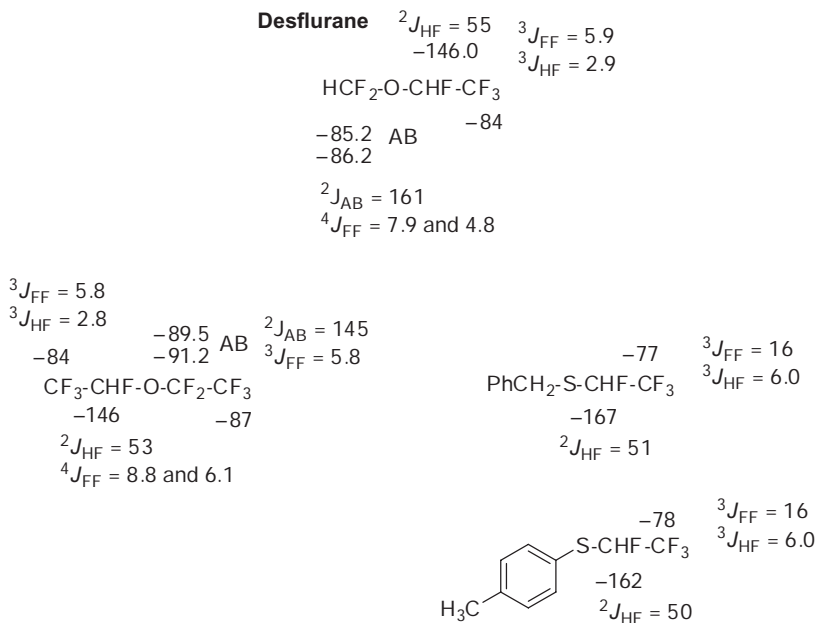
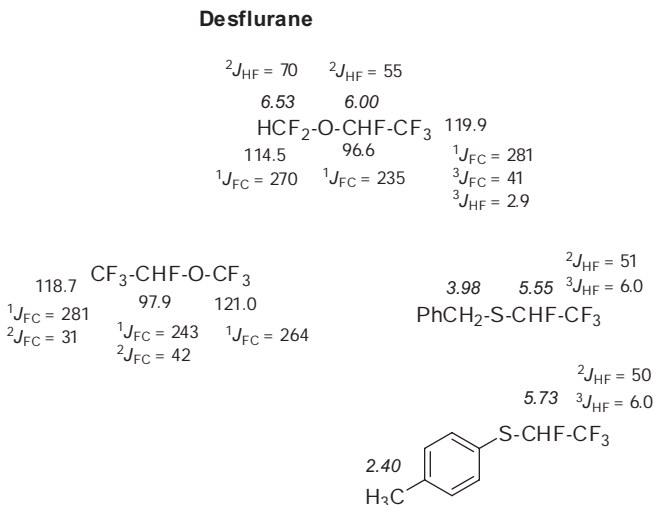


FIGURE 6.8.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 2,2,3,3-tetrafluoropropanol

The carbon spectrum shows the  $\text{CH}_2$  carbon at  $\delta$  60.19 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 28$  Hz), the  $\text{CF}_2\text{H}$  carbon at  $\delta$  109.63 (tt,  $^1J_{\text{FC}} = 249$  and  $^2J_{\text{FC}} = 36.0$  Hz), and the  $\text{CF}_2$  carbon at 115.42 ppm (tt,  $^1J_{\text{FC}} = 249$  and  $^2J_{\text{FC}} = 27.6$  Hz).

#### 6.4. THE 1,2,2,2-TETRAFLUOROETHYL GROUP

The commercial anesthetic desflurane is a prime example of a bioactive compound containing a 1,2,2,2-tetrafluoroethyl group. In general, this group is not commonly encountered, and when it is seen, it is usually as an ether or a sulfide (Scheme 6.6).

**Scheme 6.6****Scheme 6.7**

What are available of proton and carbon data for compounds containing the 1,2,2,2-tetrafluoroethyl group are given in Scheme 6.7. Note that the vicinal F–H coupling constants for the sulfides are much greater than those of the analogous ethers.

## 6.5. THE PENTAFLUOROETHYL GROUP

The two signals of an ethyl group, a triplet for the methyl and a quartet for the  $\text{CH}_2$  group, integrating 3:2, are perhaps the most recognizable in proton NMR. In contrast, the fluorine signals deriving from an isolated pentafluoroethyl group exhibit little vicinal coupling, and they appear effectively as two singlets. Thus, a pentafluoroethyl ketone will exhibit two singlet signals, as is exemplified by the fluorine NMR spectrum of 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanone in Fig. 6.9. As can be seen, the signals deriving from the  $\text{CF}_3$  and the  $\text{CF}_2$  groups, appearing at  $-82.6$  and  $-123.9$  ppm, respectively, are singlets in this 282-MHz spectrum.

Similar effectively uncoupled signals are observed for the ester, ethyl pentafluoropropionate (Scheme 6.8), which exhibits singlets at  $-123$  and  $-84$  ppm.

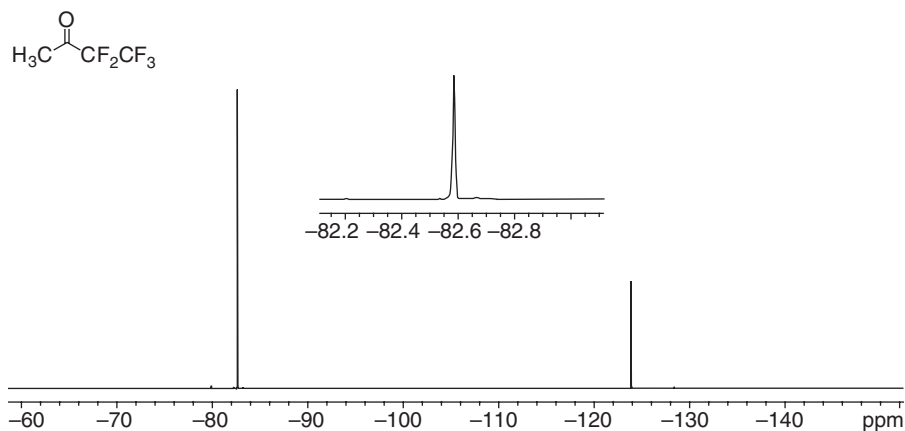
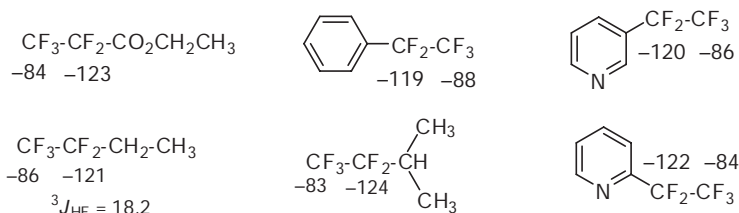
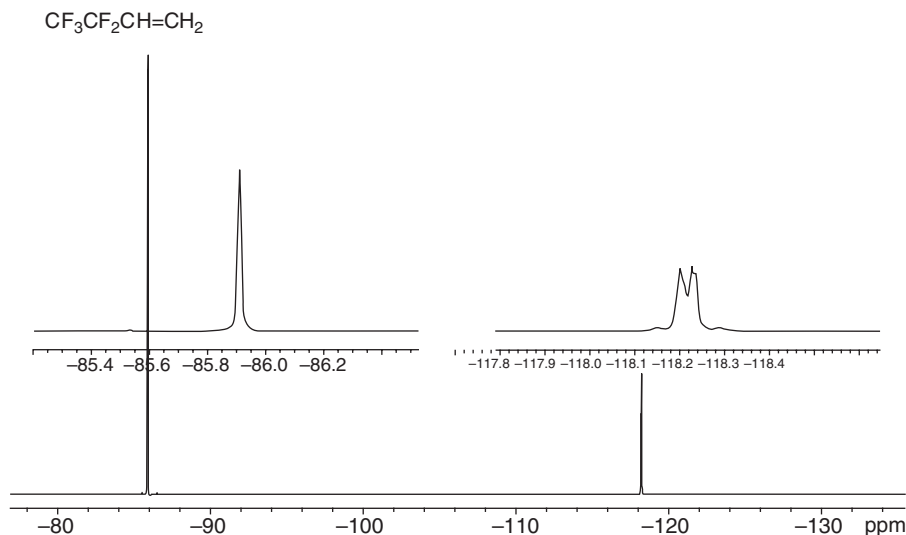


FIGURE 6.9.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanone

### Scheme 6.8





**FIGURE 6.10.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 3,3,4,4,4-pentafluorobutene

In contrast, in the case of an alkane terminated by a  $\text{CF}_3\text{CF}_2$  group, the  $\text{CF}_3$  group exhibits no apparent coupling, *but its  $\text{CF}_2$  group experiences strong three-bond  $\text{H}-\text{F}$  coupling with the hydrogens on the vicinal carbon* as is seen for the typical compounds in Scheme 6.8. The chemical shift for the  $\text{CF}_2$  group will be in the range of  $-120$  ppm, with the usual shielding impact of branching being seen. The chemical shift for the  $\text{CF}_3$  group will be approximately  $-85$  ppm. As seen from the example above and those below, the presence of the adjacent carbonyl group does not have much effect upon the chemical shifts of the pentafluoroethyl group.

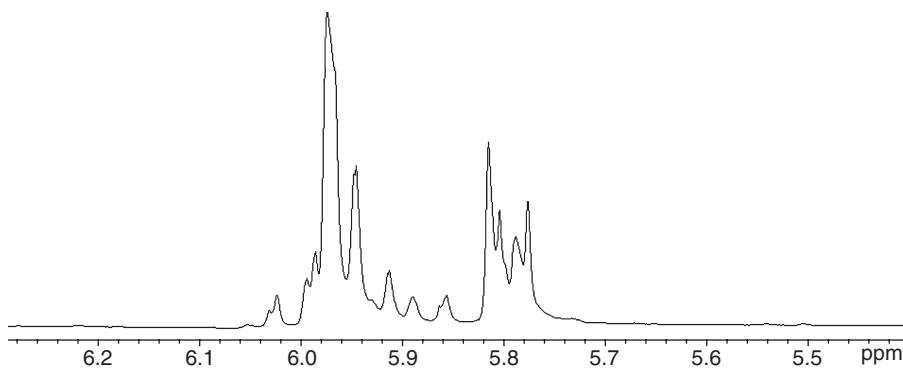
An example of a  $\text{C}_2\text{F}_5$  substituent bound to a carbon bearing one or more hydrogens is exemplified by the fluorine spectrum of 3,3,4,4,4-pentafluorobutene (Fig. 6.10). This spectrum exhibits a singlet for the  $\text{CF}_3$  group at  $-86.0$  ppm, but a doublet at  $-118.2$  ppm with three-bond  $\text{H}-\text{F}$  coupling of  $7.9$  Hz.

The proton spectrum of this  $\text{C}_2\text{F}_5$ -ethylene, similar to that of the  $\text{CF}_3$ -ethylene described in Chapter 2, is second order in nature (Fig. 6.11a).

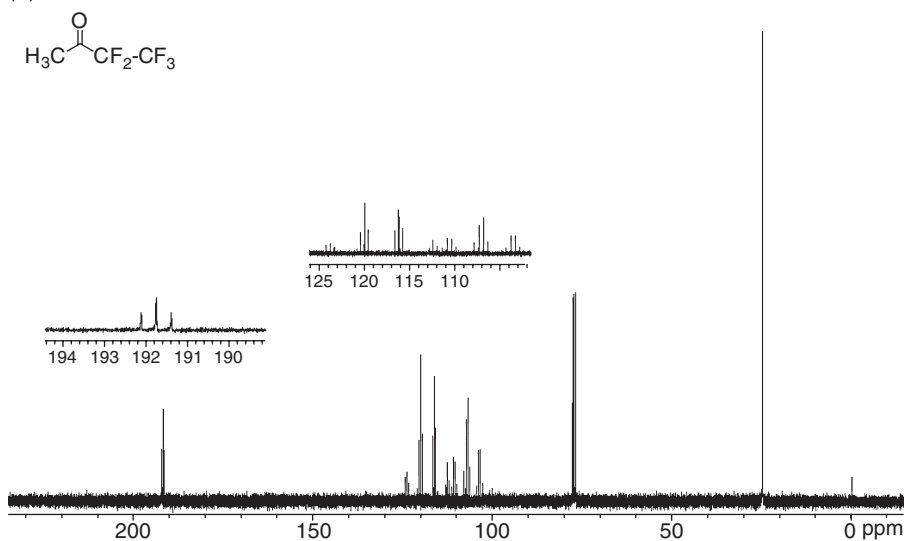
Additional proton and carbon chemical shift and coupling constant data for compounds bearing a  $\text{C}_2\text{F}_5$  group are provided in Scheme 6.9.

The carbon spectrum of 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanone provides a good example of the carbon signals of an isolated  $\text{C}_2\text{F}_5$  group (Fig. 6.11b).

(a)  
 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

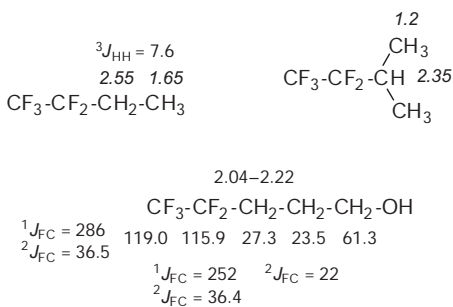


(b)



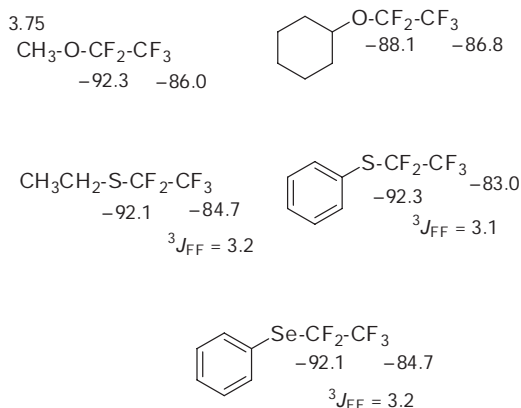
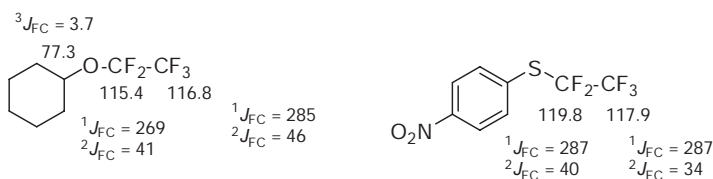
**FIGURE 6.11.** (a)  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 3,3,4,4,4-pentafluorobutene. (b)  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanone

### Scheme 6.9







**Scheme 6.12****Scheme 6.13**

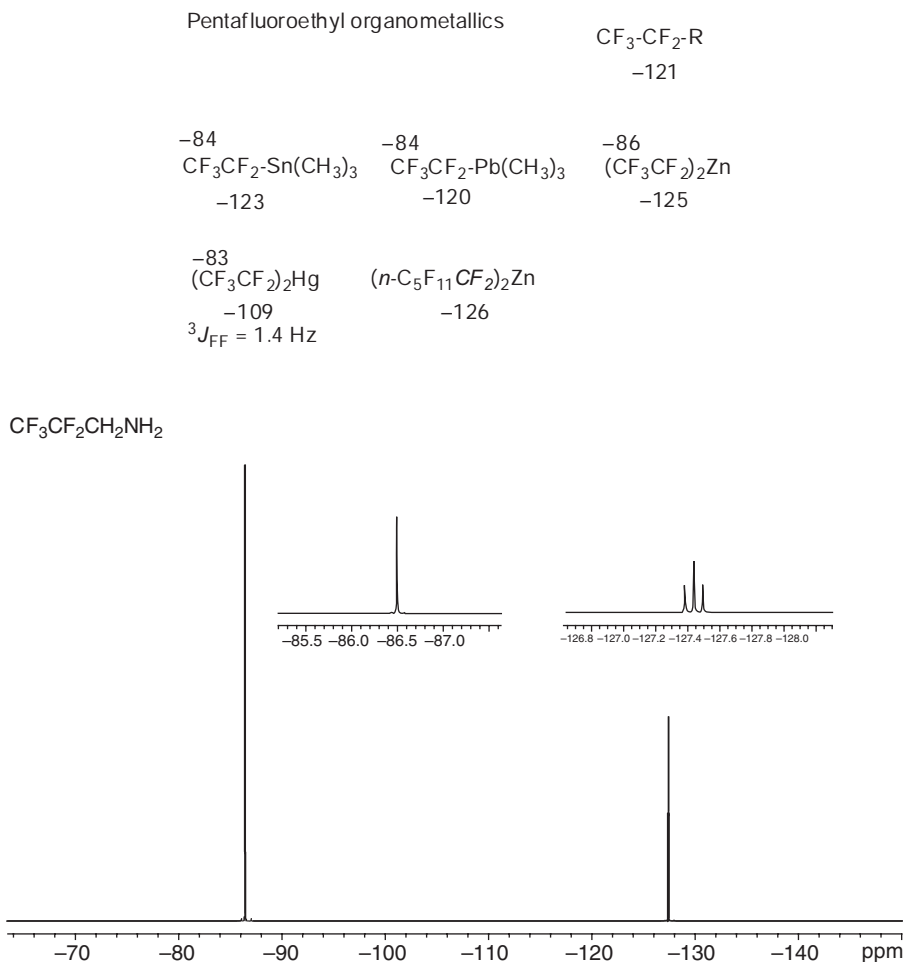
and the CF<sub>2</sub> signal at about -90ppm. The sulfides as usual exhibit greater three-bond F-F coupling (<sup>3</sup>J<sub>FF</sub> ~ 3Hz). Examples of ethers, sulfides, and a selenide are given in Scheme 6.12, with some pertinent <sup>13</sup>C data being given in Scheme 6.13.

**6.5.3. Pentafluoroethyl Organometallics**

There are also a number of C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> organometallics for which <sup>19</sup>F spectra are available (Scheme 6.14). It is strange that the CF<sub>2</sub> group that is bound to the metal is not deshielded, whereas CF<sub>3</sub> groups bound to such metals are much deshielded (Chapter 5, Section 5.3.4).

**6.6. THE 2,2,3,3,3-PENTAFLUOROPROPYL GROUP**

Fluorine spectra of compounds containing the 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl group resemble very much those of C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-alkanes, which were briefly discussed in the previous section, with the CF<sub>2</sub> group appearing as a triplet, coupling strongly to the vicinal CH<sub>2</sub> group. An example of

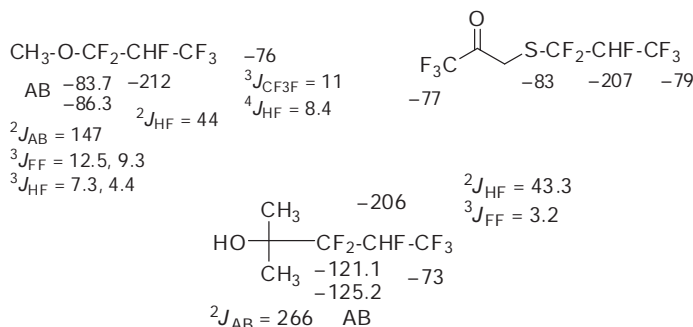
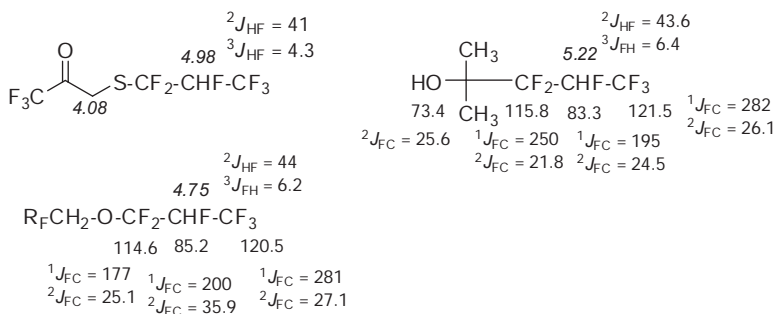
**Scheme 6.14****FIGURE 6.12.**  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of 2,2,3,3,3-pentafluoropropylamine

such a compound is 2,2,3,3,3-pentafluoropropylamine, the fluorine spectrum of which is given in Fig. 6.12, the  $\text{CF}_2$  triplet ( $J = 16 \text{ Hz}$ ) appearing at  $-127.4$ , with the  $\text{CF}_3$  appearing as a singlet at  $-86.5 \text{ ppm}$ .

Additional examples, including typical  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  data, are given in Scheme 6.15.

The proton and carbon NMR spectra of 2,2,3,3,3-pentafluoropropylamine are given in Figs. 6.13 and 6.14. In its proton spectrum, one sees the triplet at  $3.22 \text{ ppm}$  due to the  $\text{CH}_2$  group, with its three-bond  $\text{F-H}$  coupling constant of  $15.5 \text{ Hz}$ .



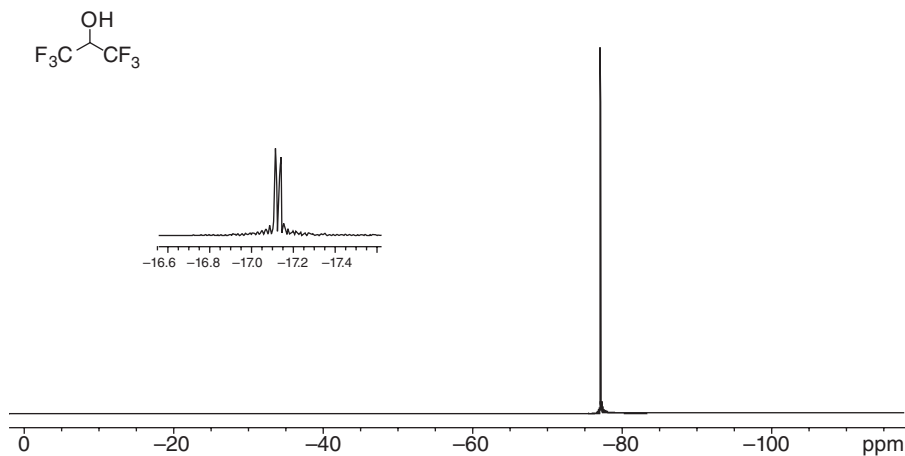
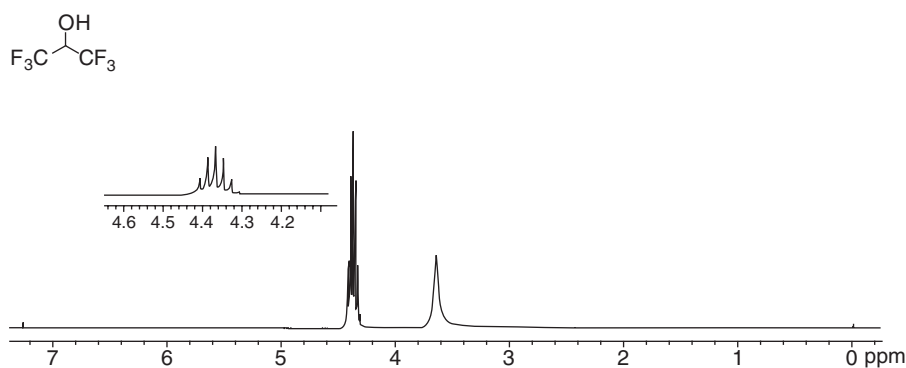
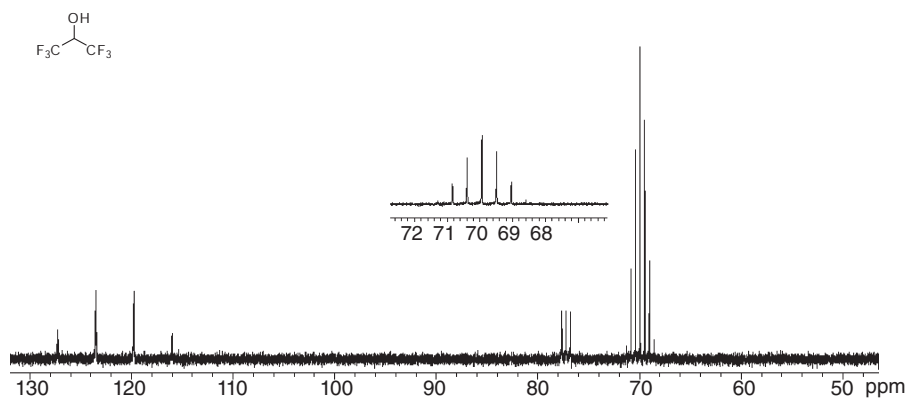
**Scheme 6.16****Scheme 6.17****6.7. THE 1,1,2,3,3,3-HEXAFLUOROPROPYL GROUP**

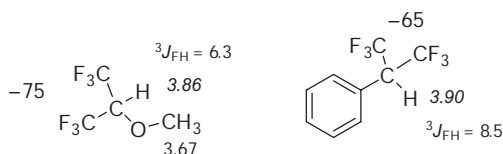
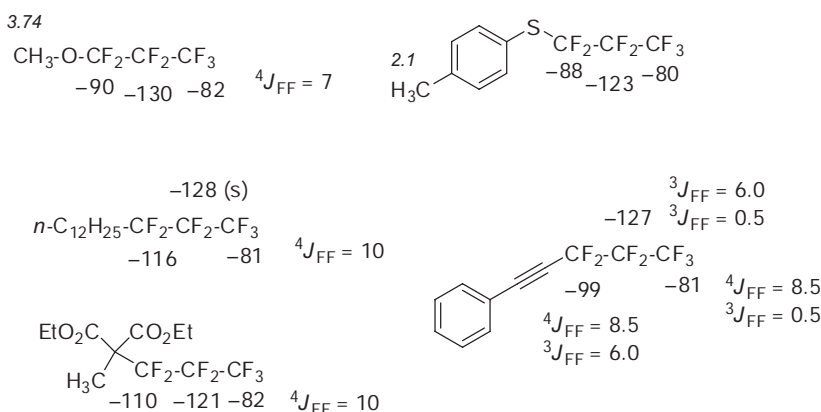
Ethers and sulfides bearing the  $\text{CF}_3\text{CHFCF}_2\text{-}$  group are readily prepared by addition of the alcohol or thiol to hexafluoropropene. Some data from their fluorine spectra are given in Scheme 6.16, along with proton data. With the CHF carbon being chiral, the  $\text{CF}_2$  group should appear as an AB quartet.

Typical proton and carbon NMR data for various substituted hexafluoropropyl compounds are given in Scheme 6.17.

**6.8. THE HEXAFLUORO-*iso*-PROPYL GROUP**

Hexafluoro-*iso*-propanol has become a popular solvent. Its fluorine, proton, and carbon spectra are provided in Figs. 6.15–6.17. The doublet in the fluorine spectrum centered at  $-77.1$  ppm exhibits a three-bond

FIGURE 6.15.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of hexafluoroisopropanolFIGURE 6.16.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of hexafluoroisopropanolFIGURE 6.17.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum for hexafluoroisopropanol

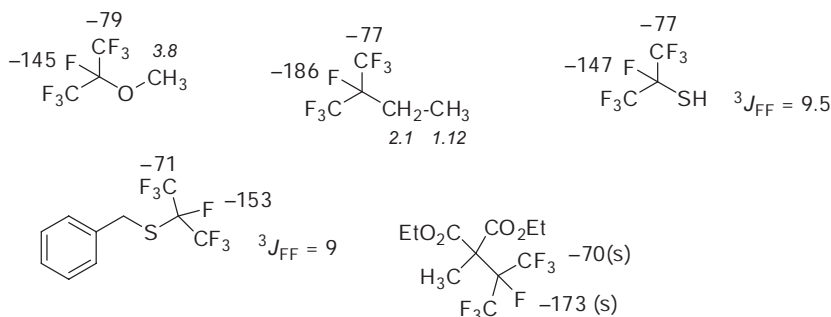
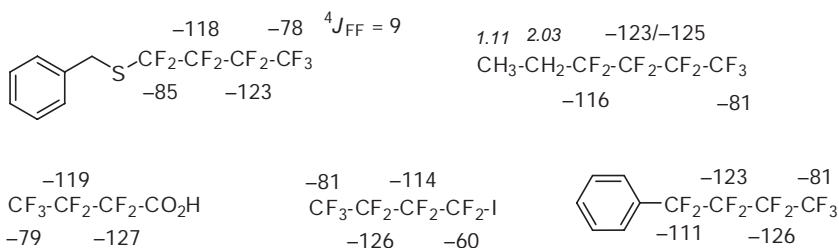
**Scheme 6.18****Scheme 6.19**

coupling H–F coupling constant of 7.1 Hz. The heptet in the proton spectrum at 4.37 ppm exhibits a  $^3J_{\text{FH}}$  coupling constant of 6.0 Hz. The carbon spectrum is characterized by a quartet at 121.6 ppm ( $^1J_{\text{FC}} = 283$  Hz) and a heptet at 69.9 ppm ( $^2J_{\text{FC}} = 33.8$  Hz).

Proton and fluorine data for compounds containing a hexafluoroisopropyl group are given in Scheme 6.18. No carbon data seem to be available other than that in Fig. 6.17.

## 6.9. THE HEPTAFLUORO-*n*-PROPYL GROUP

Fluorine NMR data for a number of heptafluoro-*n*-propyl compounds are given in Scheme 6.19. Little vicinal three-bond F–F coupling is observed for most *n*-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> compounds (alkyne exception below); rather more prominent is the four-bond coupling (probably significantly *through space*).

**Scheme 6.20****Scheme 6.21****6.10. THE HEPTAFLUORO-*iso*-PROPYL GROUP**

One recurring difference between the heptafluoro-*iso*-propyl ethers and sulfides is the significant  $\sim 9$  Hz vicinal coupling observed for the sulfur compounds, but not for the ethers (Scheme 6.20).

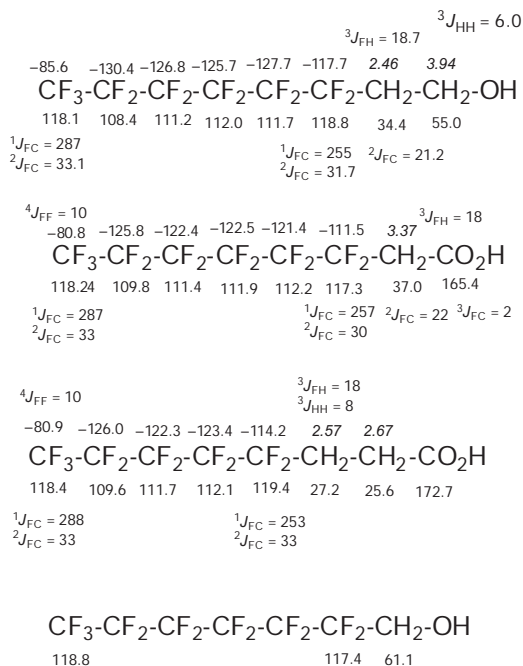
**6.11. THE NONAFLUORO-*n*-BUTYL GROUP**

As was the case for the  $n\text{-C}_3\text{F}_7$  group, the most prominent F–F coupling in the  $n\text{-C}_4\text{F}_9$  group is usually the four-bond coupling (Scheme 6.21).

**6.12. FLUOROUS GROUPS**

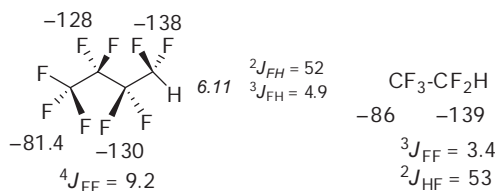
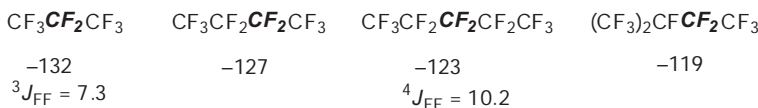
The use of highly fluorinated side-chain groups *that are insulated from reaction centers* in order to exploit their unique influence upon the solubility properties of the molecule without affecting the chemistry of the functional groups has spawned a new subfield of fluorine chemistry



**Scheme 6.22**

known as fluorous chemistry. For the most part, both the fluorine spectra and the carbon spectra of the fluorinated regions of such compounds are not particularly useful for their characterization, mainly because of the similar fluorine and carbon chemical shifts for most of the  $\text{CF}_2$  carbons, which gives rise to overlap in the fluorine spectrum, and when combined with the multiple large F–C coupling constants make that region of the carbon NMR spectrum almost impossible to decipher.

Therefore, most organic chemists who are carrying out syntheses of fluorous reagents that have incorporated such groups as the  $n\text{-C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  or the  $n\text{-C}_8\text{F}_{17}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  groups will simply use the  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  proton and carbon NMR signals of the ethylenic group that bridges the fluorinated segment to the nonfluorinated segment in characterizing their compounds. Scheme 6.22 provides such typical proton NMR data along with the very difficult to obtain fluorine and carbon NMR data for the tridecafluoro-*n*-octyl alcohol precursor that is often used in the synthesis of fluorous compounds. Some data for the analogous system with a carboxylic acid function and with only a single  $\text{CH}_2$  linkage are provided for comparison purposes.

**Scheme 6.23****Scheme 6.24**

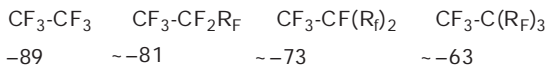
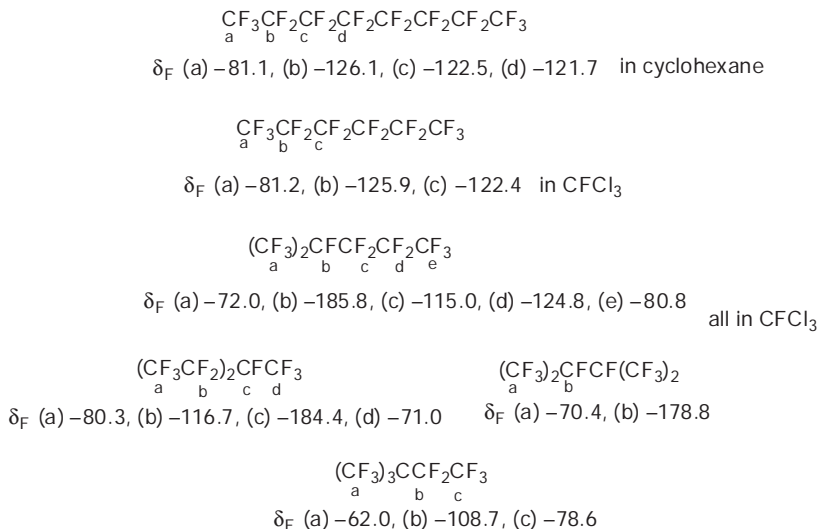
### 6.13. 1-HYDRO-PERFLUOROALKANES

When a primary  $\text{CF}_2\text{H}$  group is attached to any perfluoroalkyl group, the respective chemical shifts of the  $\text{CF}_2\text{H}$  fluorine, hydrogen, and carbon are not greatly affected by the length of the perfluoro group; thus, for  $\text{R}_F\text{CF}_2\text{H}$ , the chemical shifts for the  $\text{CF}_2\text{H}$  groups for  $\text{R}_F = \text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ , and  $n\text{-C}_3\text{F}_7$  are -142.0, -139.0, and -137.6 ppm, respectively. Vicinal couplings, both F-F and F-H, can be quite small in such systems. The largest couplings appear to be four-bond F-F couplings, where the zigzag staggered conformations bring the fluorines on every third carbon into close proximity (see Scheme 6.23). These larger couplings are probably largely the result of through-space coupling (See Chapter 2).<sup>1</sup>

### 6.14. PERFLUOROALKANES

The chemical shifts of secondary  $\text{CF}_2$  groups within perfluorocarbons decrease modestly (less shielding) as the neighboring fluorocarbon groups become more branched, i.e., change from  $\text{CF}_3$  to  $\text{CF}_2\text{R}_F$  to  $\text{CF}(\text{R}_F)_2$ , as exemplified by the examples in Scheme 6.24.

As indicated earlier, vicinal F-F coupling constants in perfluoroalkanes are often very small, virtually negligible in comparison to longer-range couplings, as is the case for perfluoro-*n*-pentane above where the four-bond F-F coupling is 10.2 Hz.

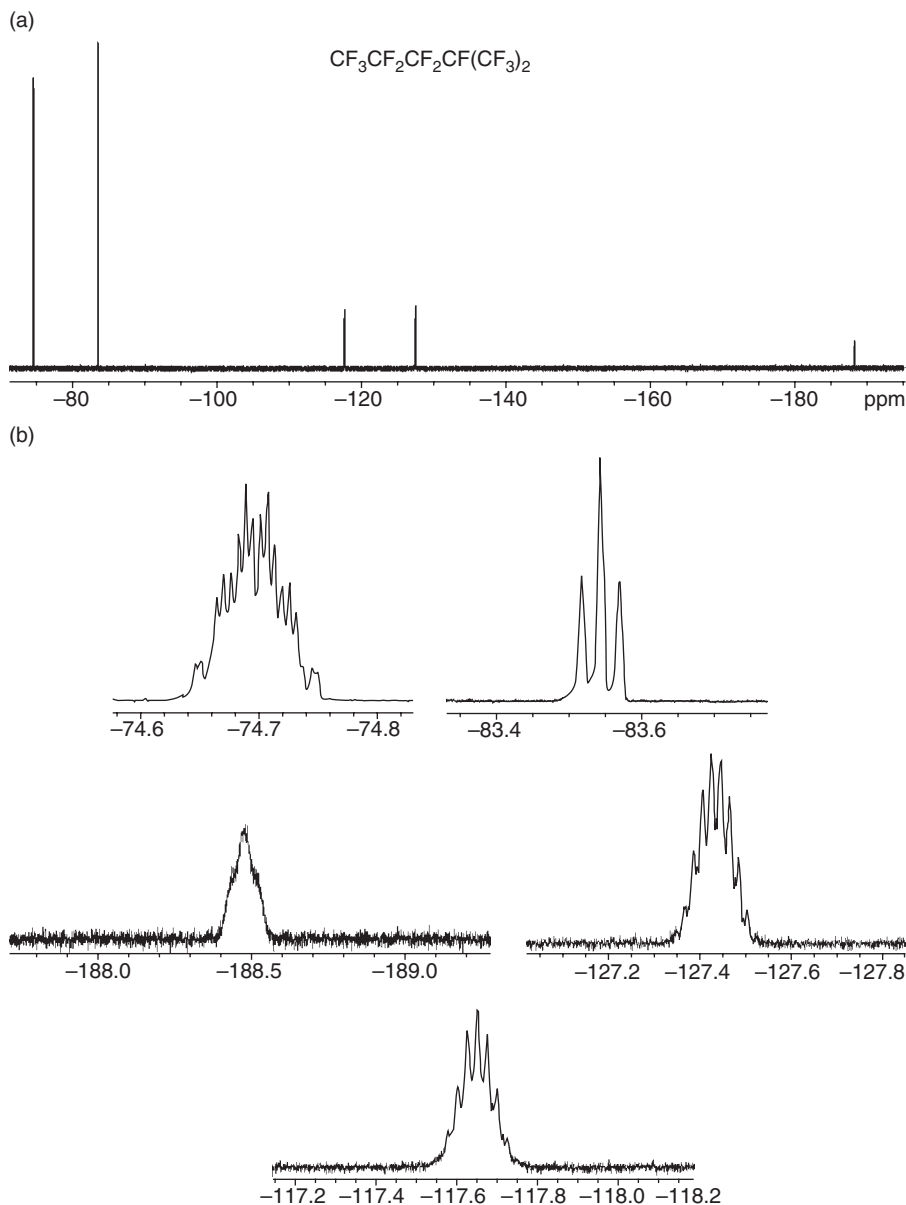
**Scheme 6.25****Scheme 6.26**

Trifluoromethyl groups in unbranched perfluoroalkanes are the most deshielded, with chemical shifts around -81 ppm, whereas branching near the  $\text{CF}_3$  will move the signal to lower field, as can be seen Scheme 6.25.

Scheme 6.26 provides chemical shifts for all of the fluorines in a representative group of perfluorocarbons. The various environments exhibited should allow one to estimate the chemical shift for almost any fluorine in a perfluorocarbon system. The fluorine chemical shifts of four-, five- and six-membered ring perfluoroalicyclics are quite consistently in the range of -133 to -134 ppm, but as usual, fluorines on a cyclopropane ring appear at a much higher field than those of other fluorinated alicyclics, perfluorocyclopropane having a chemical shift of -159 ppm.

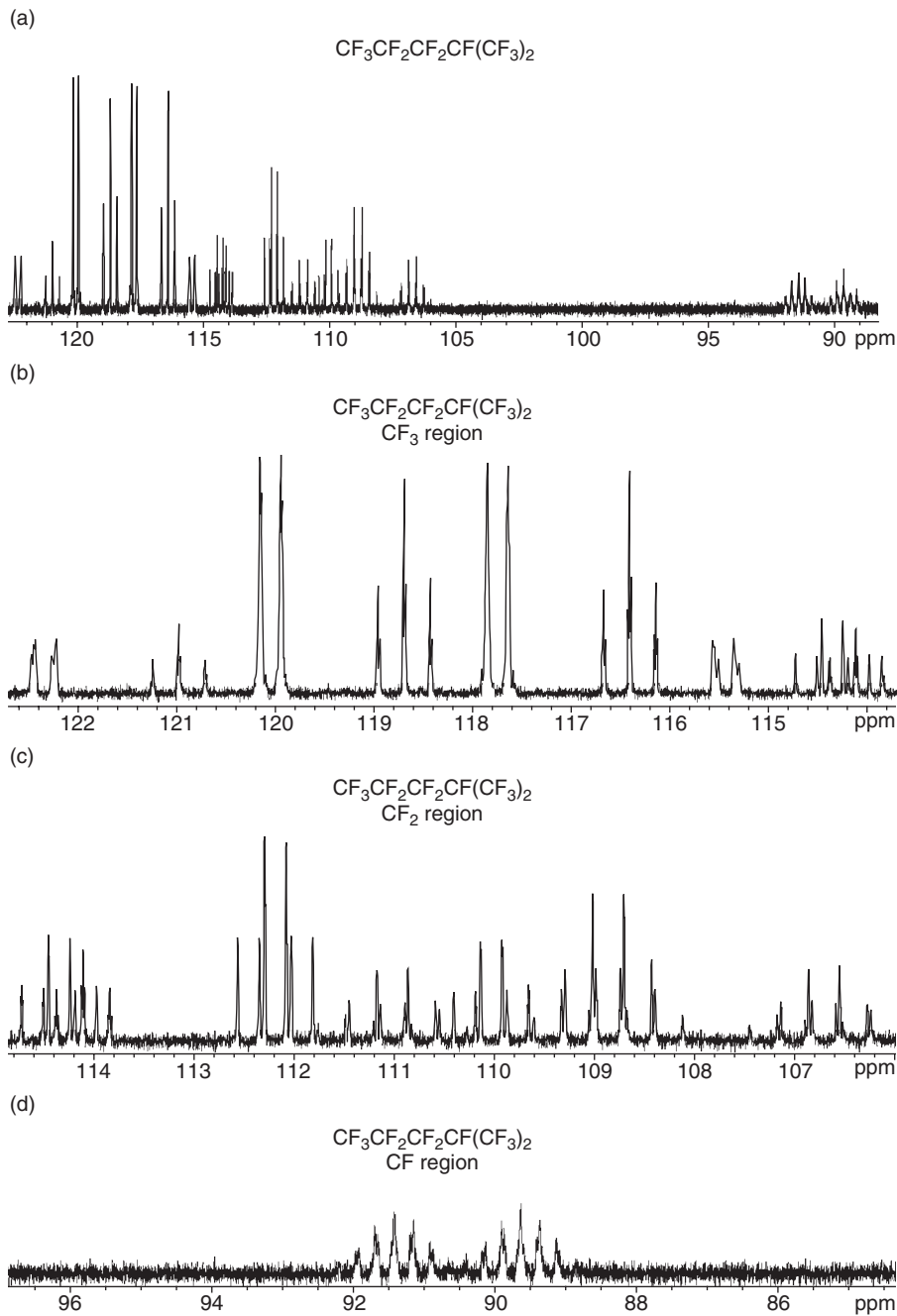
Examining perfluoro-2-methylpentane more carefully, the chemical shifts of the fluorines of individual carbons are given in Scheme 6.27, with the actual spectrum provided in Fig. 6.18a,b.

Substantial long-range (four-bond) couplings with the  $\text{CF}_3$  groups can be observed, whereas little three-bond coupling is evident.

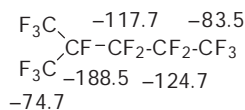


**FIGURE 6.18.** (a)  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of perfluoro-2-methylpentane. (b) Expansions of individual peaks in the  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of perfluoro-2-methylpentane

The  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of perfluoro-2-methylhexane (Fig. 6.19) both exemplifies the difficulty in analyzing such spectra because of overlapping multiplets, but also shows that for relatively small molecules with some symmetry, the spectra, with careful analysis, can be fully characterized.



**FIGURE 6.19.** (a)  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of perfluoro-2-methylpentane. (b)  $\text{CF}_3$  region of the spectrum. (c)  $\text{CF}_2$  region of the spectrum. (d) CF region of the spectrum

**Scheme 6.27****6.15. PERFLUORO-*n*-ALKYL HALIDES**

The examples in Table 6.1 indicate how the CF<sub>2</sub> chemical shifts vary for typical examples of perfluoro-*n*-alkyl halides.

**TABLE 6.1. Fluorine  $\delta$  Values for Perfluoro-*n*-Alkyl Halides**

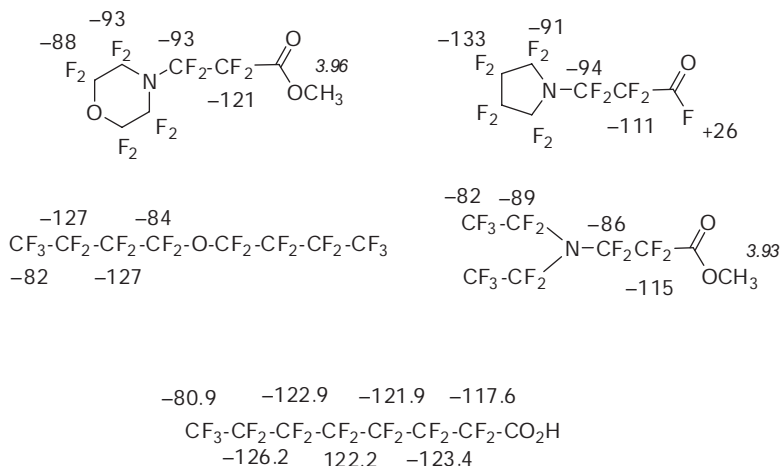
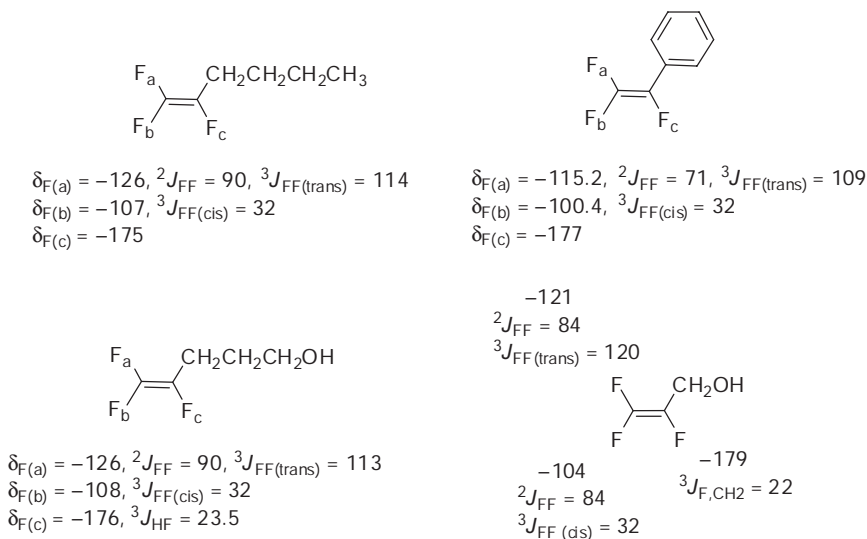
| CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> X |  |                                    |
|---|--|------------------------------------|
| X   | $\delta_{\text{F}}(\text{CF}_2\text{X})$ | $\delta_{\text{F}}(2\text{-CF}_2)$ |
| F   | -81.8                                    | -126.7                             |
| Cl  | -68.6                                    | -120.6                             |
| Br  | -63.8                                    | -117.7                             |
| I   | -58.8                                    | -113.5                             |

**6.16. PERFLUOROALKYL AMINES, ETHERS, AND CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES**

The examples given in Scheme 6.28 provide insight regarding CF<sub>2</sub> chemical shifts of perfluoroalkyl groups bound to oxygen, nitrogen, and carbonyl groups,<sup>2</sup> whereas the chemical shift data for perfluorooctanoic acid provide a classic example of how assignments of a group of signals for CF<sub>2</sub> groups with similar chemical shifts can be accomplished by use of F–F COSY and NOESY experiments,<sup>1</sup> and the knowledge that the largest coupling constants observed between fluorines in a perfluoroalkyl chain are four-bond couplings.

**6.17. POLYFLUOROALKENES****6.17.1. Trifluorovinyl Groups**

The fluorine substituent at the 2-position of a trifluorovinyl group is much more highly shielded than the other two fluorines, and its presence gives rise to an enhanced “split” of the diastereotopic fluorines at the 1-position and enhanced coupling constants, both geminal and vicinal.

**Scheme 6.28****Scheme 6.29**

Trifluorovinyl groups have characteristic chemical shifts and coupling constants that are exemplified in Scheme 6.29.

A typical  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum of a compound with a trifluorovinyl group is given in Fig. 6.20. This compound is the chemical precursor of the drug known as EF5, which is used in positron emission tomography imaging to detect hypoxic tissue.

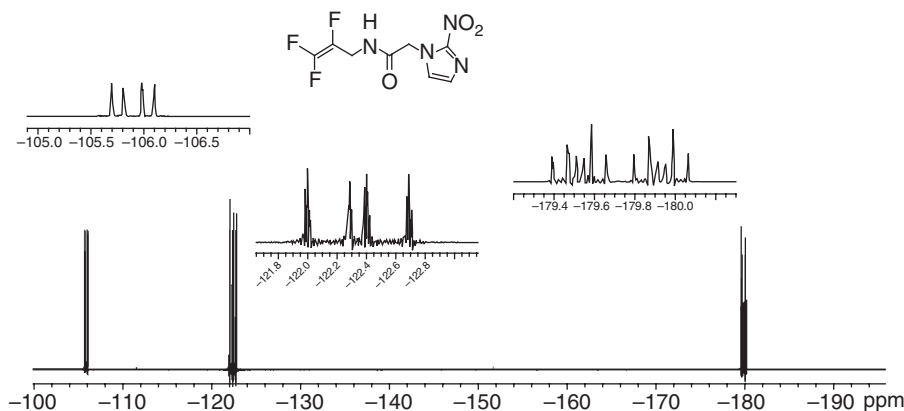


FIGURE 6.20.  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum 2,3,3-trifluoroallyl amide

The fluorine NMR data for the EF5 precursor are  $\delta$   $-105.9$  (dd,  $^2J_{\text{FF}} = 82$ ,  $^3J_{\text{FF}(\text{cis})} = 33$  Hz),  $-122.3$  (ddt,  $^2J_{\text{FF}} = 81$ ,  $^3J_{\text{FF}(\text{trans})} = 114$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 3.7$  Hz), and  $-179.7$  (ddt,  $^3J_{\text{FF}(\text{trans})} = 114$ ,  $^3J_{\text{FF}(\text{cis})} = 32$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 21.7$  Hz).

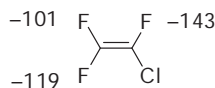
**6.17.1.1. Trifluorovinyl Halides and Ethers.** Trifluorovinyl halides are quite commonly encountered reagents, while trifluorovinyl ethers have increased interest as novel monomers.<sup>3</sup> There is a nice recent paper dealing with the NMR spectra of some trifluorovinyl ethers.<sup>4</sup> Fluorine data for a couple of examples of halides, ethers, and thioethers are given in Scheme 6.30.

**6.17.1.2. Carbon and Proton NMR Spectra of Trifluorovinyl Compounds.** Scheme 6.31 provides the carbon and proton NMR data for a few trifluorovinyl compounds.

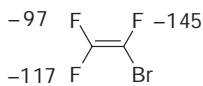
A specific example of the C–F regions of a carbon spectrum of a trifluorovinyl compound, that of the EF5 precursor, is provided in Fig. 6.21a,b. Note that the carbon bearing one fluorine at 127.56 ppm is a doublet of doublets of doublets (eight peaks), with a large (236 Hz) one-bond F–C coupling constant and then into two smaller doublets with two-bond F–C coupling constants of 52 and 15.7 Hz. (One of the eight peaks is obscured by the intense signal deriving from one of the imidazole C–H carbons.)

The  $\text{CF}_2$  carbon at 154.16 ppm is essentially split into a triplet of doublets with an even larger ( $\sim 281$  Hz) one-bond F–C coupling constant, although the coupling constants for the *Z* and the *E* fluorines are slightly different, along with the doublet deriving from the smaller

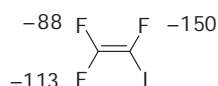


**Scheme 6.30**

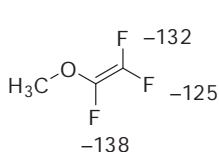
$$\begin{aligned}
 {}^2J_{\text{FF}} &= 78 \\
 {}^3J_{\text{FF(cis)}} &= 58 \\
 {}^3J_{\text{FF(trans)}} &= 115
 \end{aligned}$$



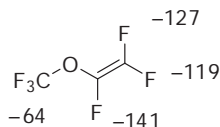
$$\begin{aligned}
 {}^2J_{\text{FF}} &= 72 \\
 {}^3J_{\text{FF(cis)}} &= 56 \\
 {}^3J_{\text{FF(trans)}} &= 123
 \end{aligned}$$



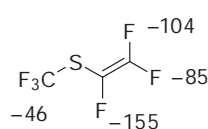
$$\begin{aligned}
 {}^2J_{\text{FF}} &= 64 \\
 {}^3J_{\text{FF(cis)}} &= 51 \\
 {}^3J_{\text{FF(trans)}} &= 128
 \end{aligned}$$



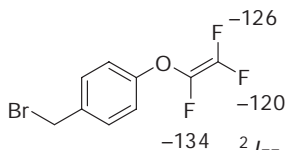
$$\begin{aligned}
 {}^2J_{\text{FF}} &= 108 \\
 {}^3J_{\text{FF(cis)}} &= 56 \\
 {}^3J_{\text{FF(trans)}} &= 108
 \end{aligned}$$



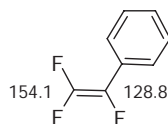
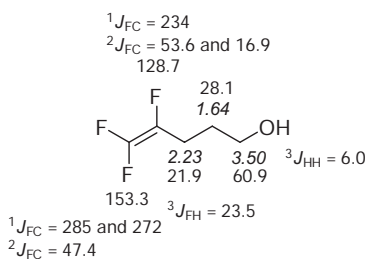
$$\begin{aligned}
 {}^2J_{\text{FF}} &= 85 \\
 {}^3J_{\text{FF(cis)}} &= 66 \\
 {}^3J_{\text{FF(trans)}} &= 112 \\
 {}^4J_{\text{FF}} &= 3.5 \\
 {}^5J_{\text{FF(cis)}} &= 3.8
 \end{aligned}$$



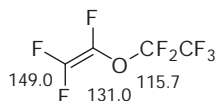
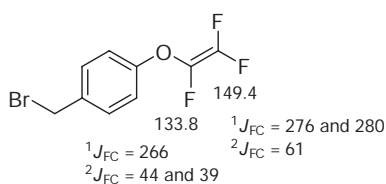
$$\begin{aligned}
 {}^2J_{\text{FF}} &= 30 \\
 {}^3J_{\text{FF(cis)}} &= 42 \\
 {}^3J_{\text{FF(trans)}} &= 122 \\
 {}^4J_{\text{FF}} &= 2.8 \\
 {}^5J_{\text{FF(cis)}} &= 2.7 \\
 {}^5J_{\text{FF(trans)}} &= 2.4
 \end{aligned}$$



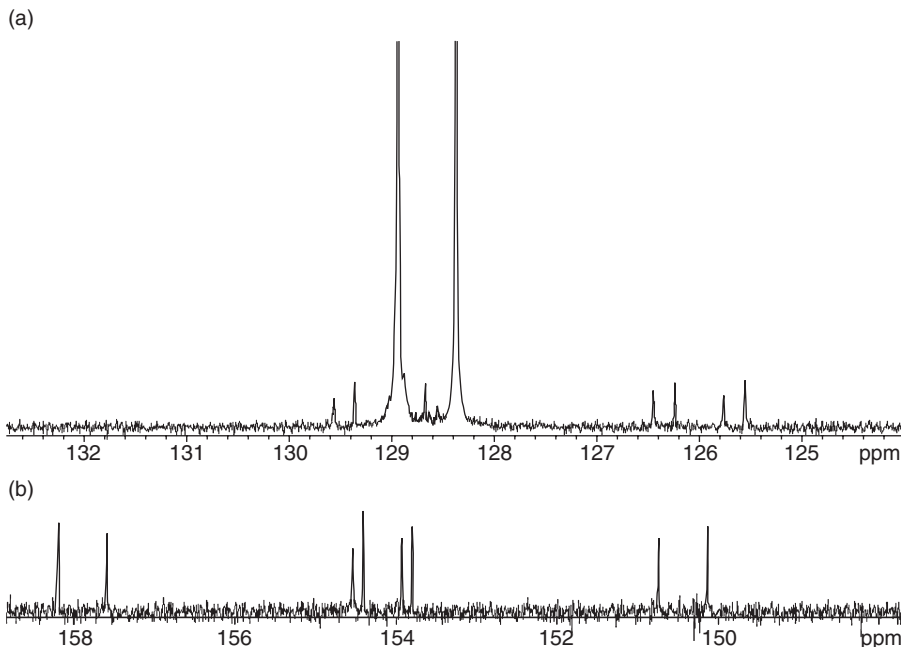
$$\begin{aligned}
 {}^2J_{\text{FF}} &= 103 \\
 {}^3J_{\text{FF(cis)}} &= 56 \\
 {}^3J_{\text{FF(trans)}} &= 117
 \end{aligned}$$

**Scheme 6.31**

$$\begin{aligned}
 {}^1J_{\text{FC}} &= 227 \\
 {}^2J_{\text{FC}} &= 46 \text{ and } 20 \\
 {}^2J_{\text{FC}} &= 50
 \end{aligned}$$

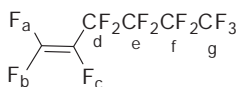


$$\begin{aligned}
 {}^1J_{\text{FC}} &= 281 \text{ and } 278 \\
 {}^2J_{\text{FC}} &= 53
 \end{aligned}$$



**FIGURE 6.21.** (a) CF part of the  $\text{CF}_2=\text{CF}-$  section of the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of the EF5 precursor. (b)  $\text{CF}_2$  part of the  $\text{CF}_2=\text{CF}-$  section of the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of the EF5 precursor

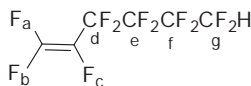
### Scheme 6.32



$\delta_{\text{F}} =$  (a)  $-108.1$ , (b)  $-91.7$ , (c)  $-193.4$ , (d)  $-120.5$ ,  
(e)  $-127.0$ , (f)  $-129.0$ , (g)  $-83.7$

$^2J_{\text{ab}} = 52$ ;  $^3J_{\text{ac}} = 117$ ;  $^3J_{\text{bc}} = 40$

$^3J_{\text{cd}} = 14$ ;  $^4J_{\text{ad}} = 28$ ;  $^4J_{\text{bd}} = 6$

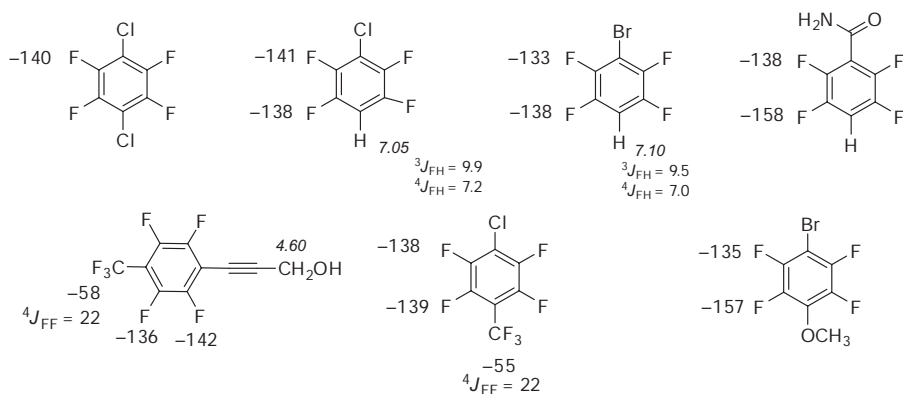


$\delta_{\text{F}} =$  (a)  $-105.1$ , (b)  $-87.8$ , (c)  $-188.7$ , (d)  $-118.5$ ,  
(e)  $-125.5$ , (f)  $-129.8$ , (g)  $-137.0$  ( $^2J_{\text{FH}} = 50$  Hz)

45.6-Hz two-bond F–C coupling. The four-peak central part of the “triplet” is typical for systems such as this derives from the two diastereotopic fluorines having slightly different couplings to the same carbon.

### 6.17.2. Perfluoroalkenes

The chemical shifts for *all fluorines* in two representative examples of perfluoro-1-alkenes are given in Scheme 6.32. F–F coupling constants

**Scheme 6.33**

within the olefinic fragment of perfluoro-1-hexene are provided and are of “normal” magnitude. Of particular interest is the relatively large 28-Hz coupling between the allylic fluorines (d) and the *cis*-alkene fluorine (a), which can be largely attributed to through-space, “contact” coupling.

## 6.18. POLYFLUORINATED AROMATICS

### 6.18.1. 2,3,5,6-Tetrafluorobenzene Compounds

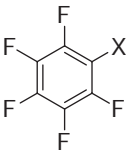
Because of long-range F–F coupling constants that contribute to the second-order nature of the system, the fluorine signals of 2,3,5,6-tetrafluoroaryl groups generally consist of complex multiplets. The chemical shifts of a few examples of such systems are given in Scheme 6.33.

### 6.18.2. The Pentafluorophenyl Group

Fluorine NMR data for a few representative examples of pentafluorophenyl compounds are given in Table 6.2, along with typical F–F coupling constants.<sup>5</sup>

It can be seen that electron-donating groups generally shield, and electron-withdrawing substituents generally deshield all of the fluorine atoms, but that the ortho and para fluorines are affected most greatly, and the shielding substituents exert the greatest influence.

**TABLE 6.2. Typical Chemical Shifts for Pentafluorobenzenes**

|   | X               | $\delta_F$ values |        |        |
|---|-----------------|-------------------|--------|--------|
|   |                 | ortho             | meta   | para   |
|  | OH              | -164.4            | -165.8 | -171.2 |
|   | CH <sub>3</sub> | -143.9            | -164.4 | -159.1 |
|   | H               | -138.7            | -162.6 | -154.3 |
|   | CN              | -132.0            | -158.9 | -143.2 |

For X = CH<sub>3</sub>,  $^3J_{2,3} = 20.4$ ,  $^3J_{3,4} = 18.9$ , and  $^3J_{2,5} = 8.6$  Hz.

## 6.19. POLYFLUOROHETEROCYCLICS

### 6.19.1. Polyfluoropyridines

Most of the multifluoro-substituted pyridines were prepared more than 30 years ago in the Birmingham fluorine group using CoF<sub>3</sub> technology. Scheme 6.34 provides the multitude of fluorine and proton chemical shift data that were accumulated at that time. It will be seen that, all other things being equal, fluorines at the 2-position are most deshielded and fluorines at the 3-position are the most shielded. Scheme 6.35 provides a few examples of substituted tetrafluoropyridines.

### 6.19.2. Polyfluorofurans

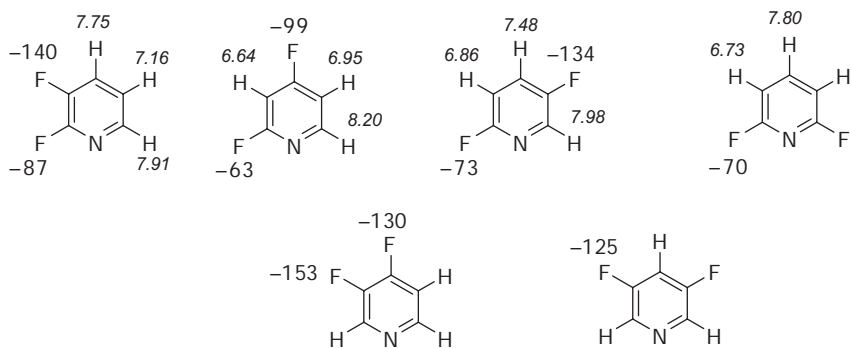
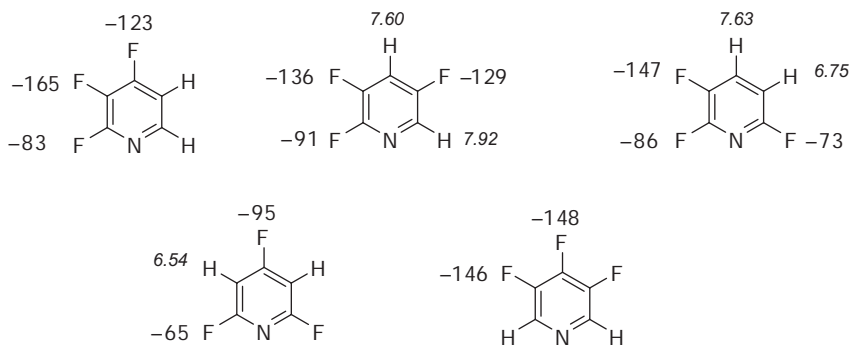
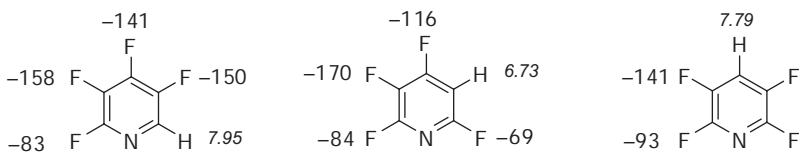
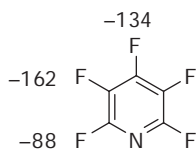
Again, the family of di-, tri-, and tetrafluorofurans was prepared via CoF<sub>3</sub> chemistry, and their fluorine and proton spectra reported, as given in Scheme 6.36. All things being equal, fluorines at the 2-position are more deshielded than those at the 3-position.

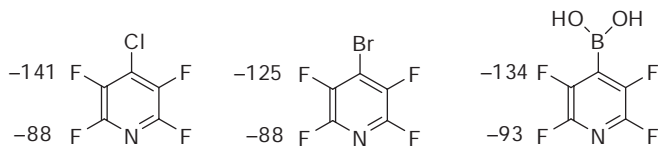
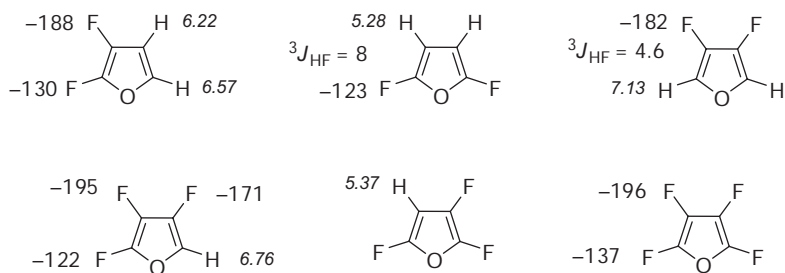
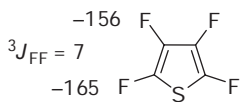
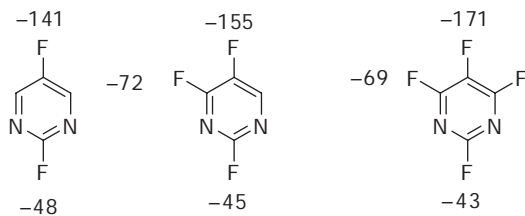
### 6.19.3. Polyfluorothiophenes

It appears that only tetrafluorothiophene has been reported with its fluorine NMR spectrum (Scheme 6.37). Interestingly, for this heterocycle, fluorine at the 3-position appears to be slightly more deshielded than that at the 2-position. That was also the case for the monofluorothiophenes, as reported in Chapter 3.

### 6.19.4. Polyfluoropyrimidines

Fluorine NMR data for 2,5-difluoro-, 2,4,5-trifluoro-, and 2,4,5,6-tetrafluoropyrimidines are given in Scheme 6.38.

**Scheme 6.34****Difluoropyridines:****Trifluoropyridines:****Tetrafluoropyridines:****Pentafluoropyridine:**

**Scheme 6.35****Scheme 6.36****Scheme 6.37****Scheme 6.38**

## REFERENCES

1. Buchanan, G. W.; Munteanu, E.; Dawson, B. A.; Hodgson, D. *Magn. Res. Chem.* **2005**, *43*, 528–534.
2. Santini, G.; Le Blanc, M.; Riess, J. G. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 363–373.
3. Iacono, S. T.; Budy, S. M.; Jin, J.; Smith D. W., Jr. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 5705–5721.
4. Brey, W. S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 389–399.
5. Hogben, M. G.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 283–291.

## CHAPTER 7

---

# COMPOUNDS AND SUBSTITUENTS WITH FLUORINE DIRECTLY BOUND TO A HETEROATOM

---

### 7.1. INTRODUCTION

This chapter deals with compounds that have one or more fluorine atoms bound directly to a heteroatom, such as boron, silicon, nitrogen, phosphorous, oxygen, and sulfur. Many such compounds, especially those with N–F, O–F, or S–F bonds will be recognized by organic chemists as being highly reactive fluorinating reagents, and thus it is only rarely that such compounds will be encountered in a characterization situation. Nevertheless, such compounds are included in this survey of fluorine NMR for two reasons: first, so that they will be recognized when present in mixtures, and second, because knowledge of such chemical shifts can provide insight into factors that govern trends in fluorine chemical shifts.

This chapter will also include discussion of the SF<sub>5</sub> substituent, which is a thermally and hydrolytically stable substituent now attracting much attention with respect to its impact on biological activity of compounds of pharmacological and agrochemical interest.

First, let's look at some trends. The binary fluorides of the second period exhibit a consistent increase in shielding, as reflected by the significant decrease in their <sup>19</sup>F chemical shifts (more negative) as the difference in electronegativity of the bound atom and fluorine



**TABLE 7.1. Fluorine Chemical Shifts of Second-Period Fluorides**

|            | F <sub>2</sub> | FOF  | NF <sub>3</sub> | CF <sub>4</sub> | BF <sub>3</sub> |
|------------|----------------|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| $\delta_F$ | +423           | +250 | +143            | -65             | -126            |

**TABLE 7.2. Fluorine Chemical Shifts of Third-Period Fluorides**

|            | ClF  | SF <sub>2</sub> | PF <sub>3</sub> | SiF <sub>4</sub> |
|------------|------|-----------------|-----------------|------------------|
| $\delta_F$ | -437 | -167            | -32             | -160             |

increases, and thus as the negative charge on the respective fluorine atoms increases (Table 7.1).

Such electronegativity arguments would predict, because the third-period elements are less electronegative than their second-period counterparts, that a similar trend should exist for the binary fluorides of the third period, with the fluorines being more shielded. However, no similar consistent trend toward high field absorption exists for this series (Table 7.2). The expected trend holds true for SiF<sub>4</sub> and PF<sub>3</sub>, the fluorines of which appear 95 and 175 ppm upfield from those of CF<sub>4</sub> and NF<sub>3</sub>, respectively. However, the fluorines of SF<sub>2</sub> and ClF are much more deshielded than one would have expected, absorbing even farther upfield than SiF<sub>4</sub>.

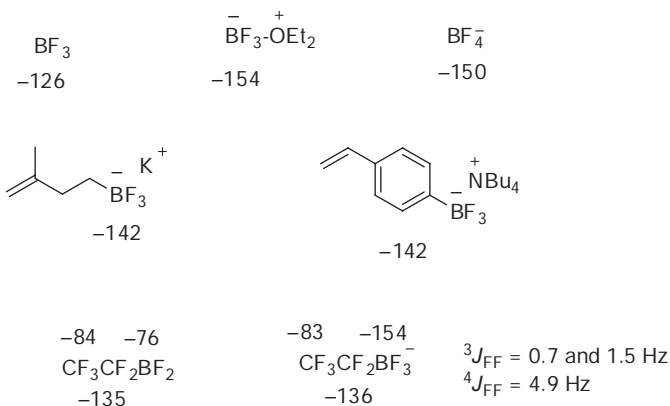
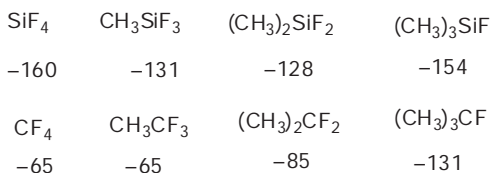
Electronegativity arguments obviously cannot explain the lack of trend in chemical shift for the third-period binary fluorides. The unexpectedly large shielding exhibited for SF<sub>2</sub> and ClF has been attributed to a  $\pi^* \rightarrow \sigma^*$  excitation caused by the external magnetic field.<sup>1</sup>

The net result of such effects is the quite amazing difference of *more than 850 ppm* between the chemical shift of F<sub>2</sub> (+423 ppm) and ClF (-437 ppm), all of which is not of great consequence to organic chemists, who would rarely if ever find themselves in a situation requiring knowledge of the chemical shifts of the compounds in the two lists above.

However, there *are* compounds of boron, silicon, nitrogen, phosphorous, and oxygen that are of potential interest to organic chemists, and most of the remainder of this chapter will be devoted to such compounds.

## 7.2. BORON FLUORIDES

Boron being more electropositive than carbon, the fluorines of BF<sub>3</sub> (-126 ppm) are more highly shielded than those of CF<sub>4</sub> (-65 ppm). When this strong Lewis acid interacts with a Lewis base, as in BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>

**Scheme 7.1****Scheme 7.2**

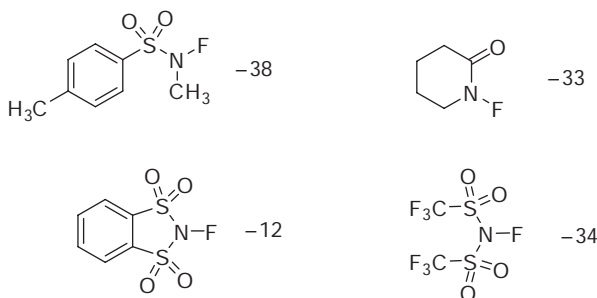
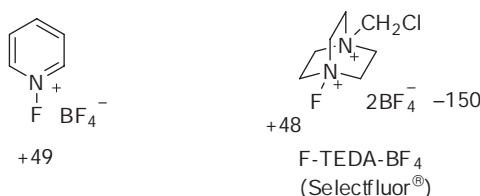
(-154 ppm), the fluorines will become even more highly shielded. The fluorines in  $\text{BF}_4^-$  are also highly shielded, appearing at  $\sim -150$  ppm. Data for this and other fluoroborates are given in Scheme 7.1.

**7.3. FLUOROSILANES**

Fluorosilanes are all more highly shielded than their carbon counterparts (Scheme 7.2).

**7.4. NITROGEN FLUORIDES**

All nitrogen fluorides are very reactive, often dangerous species, generally powerful oxidizers. Such compounds as  $\text{NF}_3$  ( $\delta_{\text{F}} = +143$ ) and  $\text{N}_2\text{F}_4$  would virtually never be encountered in an organic synthesis laboratory, and no NMR data have even been reported for the latter compound.  $\text{NF}_3$  has a pyramidal structure, with F-N-F bond angles of  $\sim 102^\circ$ .

**Scheme 7.3****Scheme 7.4**

### 7.4.1. Electrophilic Fluorinating Agents

More pertinent to the interests of fluoro-organic chemists, a number of compounds bearing a *single* N–F bond have become useful “electrophilic fluorination reagents,” i.e., behaving as effective sources of  $\text{F}^+$ . The structures of some of them are given below, along with the chemical shifts for the N–F fluorine substituent.

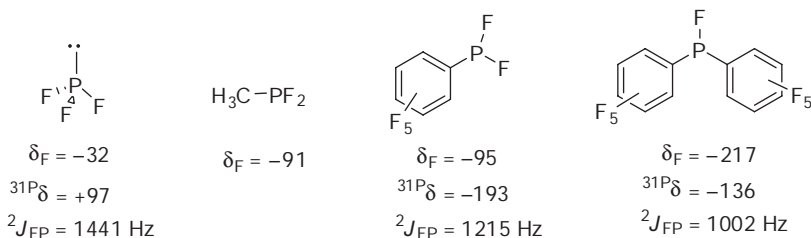
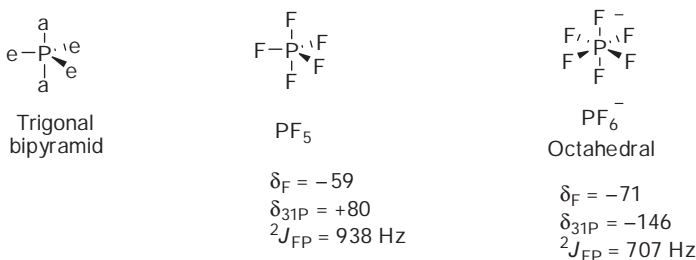
Perhaps not unexpectedly,  $\text{R}_3\text{N}^+\text{F}$  compounds (Scheme 7.3) are deshielded significantly as compared to the  $\text{R}_2\text{NF}$  compounds (Scheme 7.4).

## 7.5. PHOSPHOROUS FLUORIDES

There are a large number of types of compounds that contain phosphorous fluorine bonds, including some of the most toxic compounds known to humankind (nerve gases such as sarin).

### 7.5.1. Phosphorous (III) Fluorides

$\text{PF}_3$  and other phosphorous (III) fluorides have pyramidal structures, with the F–P–F bond angle for  $\text{PF}_3$  being  $\sim 98^\circ$ . Thus, all P–F fluorines

**Scheme 7.5****Scheme 7.6**

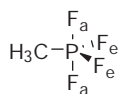
in such compounds should be magnetically equivalent (Scheme 7.5). Note that the change in the coupling constant is consistent with the relative amount of s-character in the phosphorous orbital bound to the fluorines.

**7.5.2. Phosphorous (V) Fluorides**

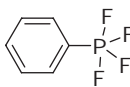
Phosphorous (V) fluorides have some interesting structural and dynamic features that influence their  $^{19}\text{F}$  NMR spectra. All such compounds appear to have a trigonal bipyramid structure, which features two axial and three equatorial sites. Hexafluorophosphate,  $\text{PF}_6^-$ , is of course octahedral with all sites equivalent (Scheme 7.6).

In spite of bearing nonequivalent fluorine substituents, both  $\text{PF}_5$  and all compounds of the type  $\text{R}-\text{PF}_4$  exhibit only a single signal in their fluorine NMR spectra. The observed magnetic equivalence of the fluorines in such compounds is believed to derive from a rapid intramolecular, pseudorotational exchange process that is too rapid, even at  $-80^\circ\text{C}$ , to allow distinction of the axial and equatorial fluorine atoms (Scheme 7.7).

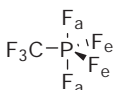
In contrast, many of the compounds with the general structure  $\text{R}_2\text{PF}_3$  have a characteristic two signals in their fluorine NMR spectra, a low

**Scheme 7.7** R-PF<sub>4</sub> compounds

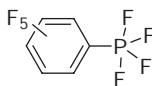
$$\begin{aligned}\delta_F &= -109 \\ \delta_{31P} &= +30 \\ {}^2J_{FP} &= 965 \text{ Hz}\end{aligned}$$



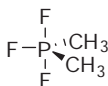
$$\begin{aligned}\delta_F &= -101 \\ \delta_{31P} &= +52 \\ {}^2J_{FP} &= 973 \text{ Hz}\end{aligned}$$



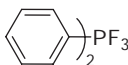
$$\begin{aligned}\delta_F &= -88 \\ \delta_{31P} &= +66 \\ {}^2J_{FP} &= 1103 \text{ Hz}\end{aligned}$$



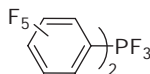
$$\begin{aligned}\delta_F &= -41 \\ \delta_{31P} &= +52 \\ {}^2J_{FP} &= 1000 \text{ Hz}\end{aligned}$$

**Scheme 7.8** R<sub>2</sub>PF<sub>3</sub> Compounds

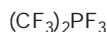
$$\begin{aligned}\delta_{Fe} &= -68 \text{ (t, 1F)} \\ \delta_{Fa} &= -152 \text{ (d, 2F)} \\ \delta_{31P} &= -8 \\ {}^2J_{FeP} &= 975 \text{ Hz} \\ {}^2J_{FaP} &= 787 \text{ Hz} \\ {}^3J_{FF} &= 26 \text{ Hz}\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}\delta_{Fe} &= -76 \text{ (t, 1F)} \\ \delta_{Fa} &= -122 \text{ (d, 2F)} \\ \delta_{31P} &= +35 \\ {}^2J_{FeP} &= 966 \text{ Hz} \\ {}^2J_{FaP} &= 837 \text{ Hz}\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}\delta_F &= +7 \\ \delta_{31P} &= +29 \\ {}^2J_{FP} &= 912 \text{ Hz}\end{aligned}$$

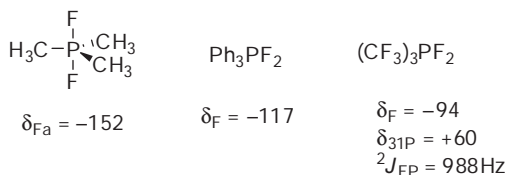
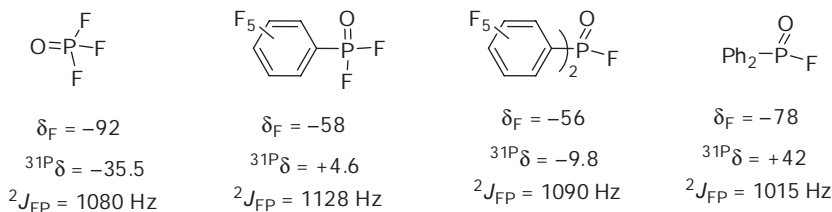


$$\begin{aligned}\delta_F &= -85 \\ \delta_{31P} &= +51 \\ {}^2J_{FP} &= 1260 \text{ Hz}\end{aligned}$$

field triplet of relative intensity one and a higher field doublet of intensity two.

In order to correctly predict which ligands occupy which sites in such compounds, one must recognize that, as a general rule, fluorines will always prefer the axial site in a trigonal bipyramidal system, perhaps because of fluorine's small size, but probably also because of its preference to bind to orbitals with as little s-character as possible. The orbitals used by P to make its axial bonds have less s-character than those used to make its equatorial bonds. This is reflected by the larger F–P coupling constants to the equatorial fluorine substituents.

One must assume that the two examples below (ones with more electronegative R groups) that only exhibit one signal in their fluorine NMR spectra must be undergoing rapid intramolecular exchange of their axial and equatorial fluorines (Scheme 7.8).

**Scheme 7.9 R<sub>3</sub>PF<sub>2</sub> Compounds****Scheme 7.10**

All compounds of the type R<sub>3</sub>PF<sub>2</sub> will have both fluorines occupying the axial sites, and thus their fluorine NMR spectra consist of but one signal (Scheme 7.9).

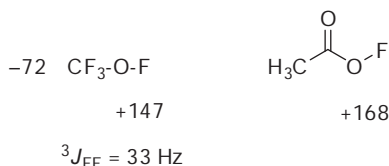
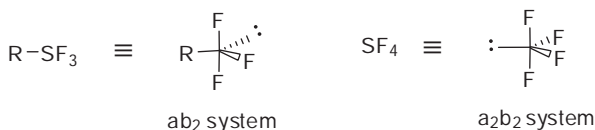
**7.5.3. Phosphorous (V) Oxyfluorides**

Fluorine and phosphorous NMR data are given in Scheme 7.10 for a number of phosphorous oxyfluorides, and a fluorophosphate ester as well.

**7.6. OXYGEN FLUORIDES (HYPOFLUORITES)**

Like nitrogen fluorides, compounds having an O—F bond are also very strong oxidants and, when utilized as such, are effective sources of electrophilic fluorine. Because the O—F bond is so weak, the chemistry of such compounds approaches that of F<sub>2</sub> itself, and such chemistry can be free radical or electrophilic in nature, depending on the conditions and the reactants.

There are two types of hypofluorite compounds that have been prepared: the perfluoroalkyl hypofluorites, such as CF<sub>3</sub>OF, and the acyl hypofluorites, such as CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>F. The fluorines of such compounds are very deshielded and thus have significantly positive chemical shifts (Scheme 7.11).

**Scheme 7.11****Scheme 7.12****7.7. SULFUR FLUORIDES**

There are a large number of types of compounds that have S—F bonds, such as SF<sub>2</sub>, SOF<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, and PhSF<sub>3</sub> which are of virtually no interest to organic chemists. On the other hand, there are many others that constitute well-known fluorinating reagents, such as SF<sub>4</sub>, diethylamino-sulfur trifluoride (DAST), and Deoxo-Fluor Reagent. Lastly, there is the hypervalent SF<sub>5</sub> substituent and related substituents that are of emerging interest because of their potential effect on the biological activity and physical properties of compounds bearing them.

All of the different types of sulfur fluorides will be touched upon in this section, with the special SF<sub>5</sub> substituent being taken up in detail in the following section.

There are some unique structural aspects of some of the sulfur fluorides that will need to be discussed in order to understand the <sup>19</sup>F NMR spectra. The geometry of tetracoordinate group VI compounds is predicted on the basis of Gillespie's electron-pair repulsion theory to be *trigonal bipyramid*, with an electron pair occupying one of the equatorial sites.<sup>2</sup> Thus, the SF<sub>3</sub> substituent as well as the molecule SF<sub>4</sub> have structures as depicted in Scheme 7.12, with nonequivalent (axial and equatorial) fluorines, and thus their <sup>19</sup>F NMR spectra consist of two <sup>19</sup>F signals, with the fluorines being coupled if the system is scrupulously dry.

**7.7.1. Inorganic Sulfur Fluorides and Oxyfluorides**

Scheme 7.13 provides chemical shift data for the inorganic sulfur fluorides.

**Scheme 7.13**

|   |                                 |                 |
|---|---------------------------------|-----------------|
| F-S-F   | SF <sub>4</sub>                 | SF <sub>6</sub> |
| -167  | +97 (axial)<br>+37 (equatorial) | +56             |
| $^2J_{FF} = 76 \text{ Hz (seen at } -30^\circ\text{C)}$ |                                 |                 |
| SOF <sub>2</sub>  | SO <sub>2</sub> F <sub>2</sub>  |                 |
| +77   | +34                             |                 |

Sulfur tetrafluoride appears as two broad singlets at room temperature, as one broad singlet at 85 °C, and (when dry) as two sharp triplets at -30 °C. SF<sub>6</sub>, with its symmetrical octahedral geometry, appears as a sharp singlet at all temperatures. The activation energy for pseudorotation of SF<sub>4</sub>, which interconverts its axial and equatorial fluorines, is ~12 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>3</sup>

**7.7.2. Aryl and Alkyl SF<sub>3</sub> Compounds**

Scheme 7.14 provides fluorine NMR data for some organic SF<sub>3</sub> compounds, each of which exhibits peaks of vastly different chemical shift for their axial and their equatorial fluorines. The peaks in the fluorine NMR spectrum of CH<sub>3</sub>SF<sub>3</sub> are given in Fig. 7.1 as an example of this type of compound.

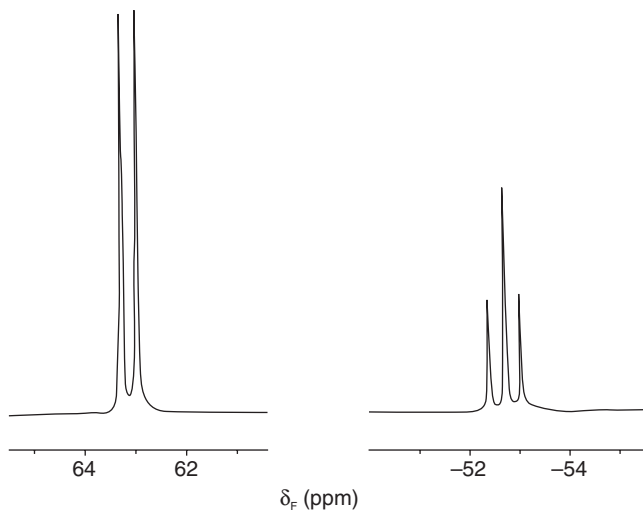
**Scheme 7.14**

|                             |                              |                                  |                                  |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Ph-SF <sub>3</sub>          | <i>t</i> -Bu-SF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> -SF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> -SF <sub>3</sub> |
| $\delta_{Fa} = +58$ (d, 2F) | $\delta_{Fa} = +33$ (d, 2F)  | $\delta_{Fa} = +61$ (d, 2F)      | $\delta_{Fa} = +49$ (d, 2F)      |
| $\delta_{Fe} = -40$ (t, 1F) | $\delta_{Fe} = -64$ (t, 1F)  | $\delta_{Fe} = -53$ (t, 1F)      | $\delta_{Fe} = -48$ (t, 1F)      |
| $^2J_{FF} = 59 \text{ Hz}$  | $^2J_{FF} = 53 \text{ Hz}$   | $^2J_{FF} = 75 \text{ Hz}$       | $^2J_{FF} = 63 \text{ Hz}$       |

**7.7.3. Dialkylaminosulfur Trifluorides**

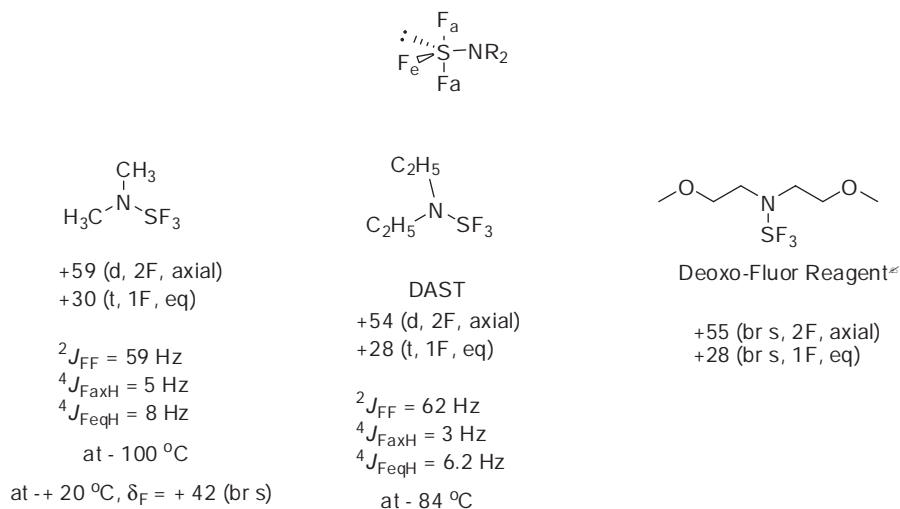
Dialkylaminosulfur trifluorides are widely used as a safe substitute for SF<sub>4</sub> in the replacement of oxygen by fluorine in many types of organic compounds, for example, converting alcohols to fluorides, or aldehydes and ketones to gem-difluorides. The most familiar of these reagents is DAST, while an increasingly popular one (considered safer to use than DAST) is bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (Deoxo-Fluor Reagent) (Scheme 7.15).





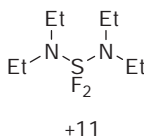
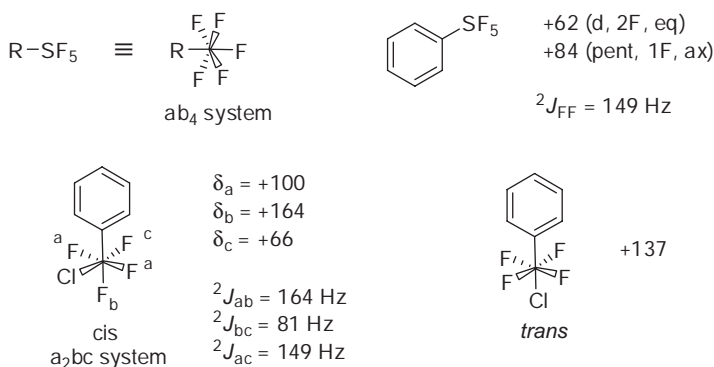
**FIGURE 7.1.**  $^{19}\text{F}$  spectrum of the  $\text{ab}_2$   $\text{CH}_3\text{SF}_3$  system

### Scheme 7.15



The equatorial fluorines of these nitrogen-bound  $\text{SF}_3$  groups are greatly deshielded as compared to those in their carbon-bound counterparts in Scheme 7.13.

Bis(dialkylamino)sulfur difluorides are often formed in reactions of  $\text{SF}_4$  with secondary amines. One example is given in Scheme 7.16.

**Scheme 7.16****Scheme 7.17****7.7.4. Hypervalent Sulfur Fluorides**

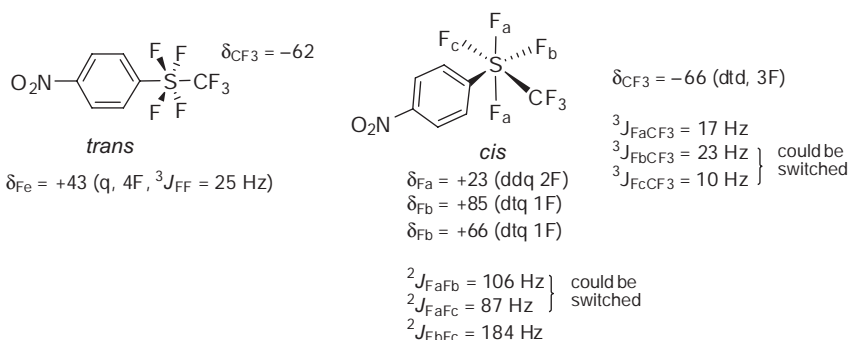
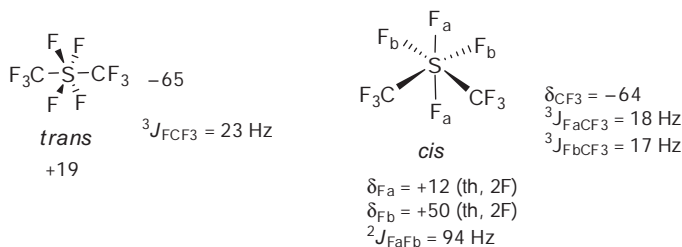
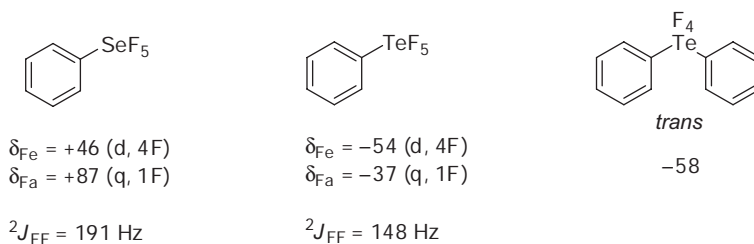
Hexacoordinate, hypervalent sulfur fluorides have an octahedral geometry that is symmetrical for SF<sub>6</sub>, which appears as a sharp singlet at +56 ppm, but which has magnetically nonequivalent (axial and equatorial, ab<sub>4</sub> system) fluorines for compounds of the structure R-SF<sub>5</sub>. Compounds with the general structure R-SF<sub>4</sub>-X can exist as *cis*- and *trans*-isomers, the former having three types of fluorine, and the latter only one (Scheme 7.17).

When a trifluoromethyl group replaces the Cl in the above system, one has created a “substituent” that, when in the *trans* form, holds the current record as the most hydrophobic group in existence, with a  $\pi$  value of +2.13 (Scheme 7.18).

Data for the more symmetrical system CF<sub>3</sub>SF<sub>4</sub>CF<sub>3</sub> are given in Scheme 7.19.

**7.7.5. Related Hypervalent Selenium and Tellurium Fluorides**

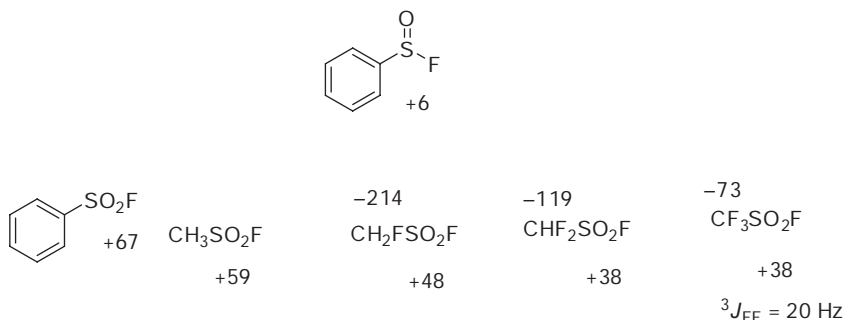
For comparative purposes and in order to enhance our understanding of trends in chemical shifts, typical examples of hypervalent selenium and tellurium fluorides are provided in Scheme 7.20.

**Scheme 7.18****Scheme 7.19****Scheme 7.20****7.7.6. Organic Sulfinyl and Sulfonyl Fluorides**

Typical examples of fluorine chemical shifts of sulfinyl and sulfonyl fluorides are give in Scheme 7.21.

**7.8. THE PENTAFLUOROSULFANYL (SF<sub>5</sub>) GROUP**

In recent years, the SF<sub>5</sub> group has emerged as a new, potentially interesting substituent with respect to its possible influence on biological

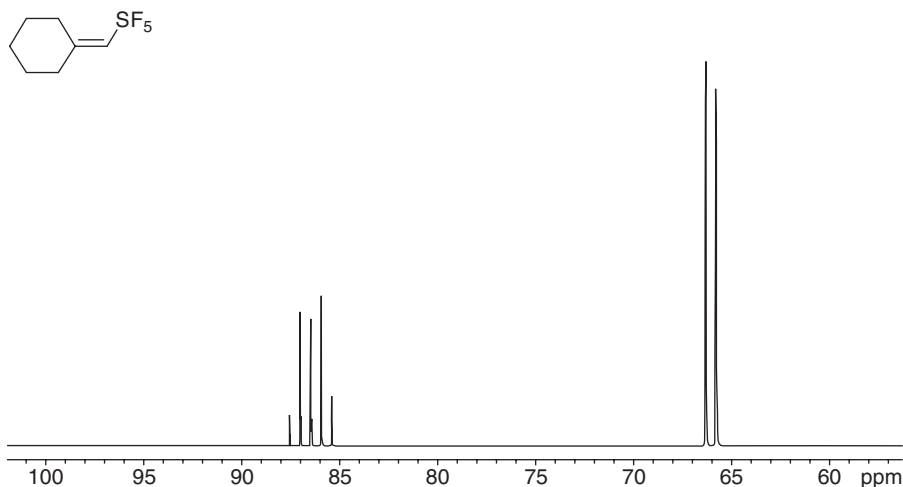
**Scheme 7.21**

activity. That combined with the fact that there are quite a large number of organic compounds bearing an SF<sub>5</sub> group justifies the extensive attention that is given to it in this chapter.

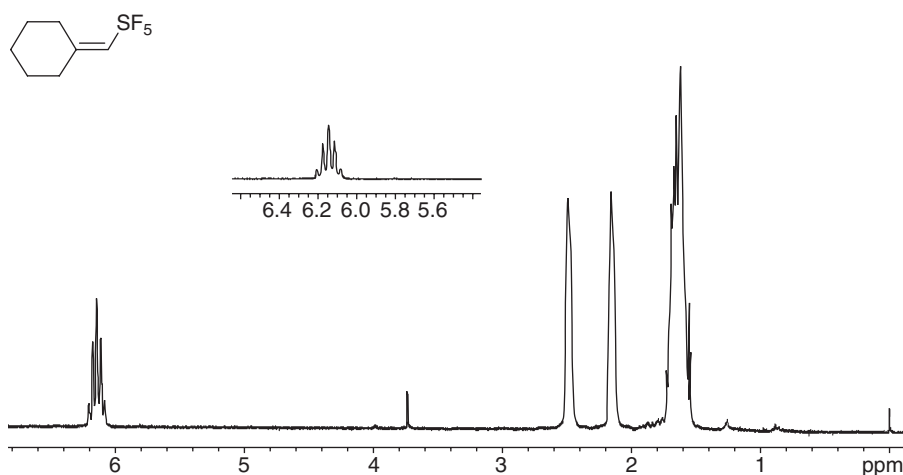
It has been shown that the SF<sub>5</sub> group has a similar but often enhanced effect on the lipophilicity of compounds, and on essentially any physical or chemical property that derives from its strong polar influence. It also has the advantage of greater hydrolytic stability than a trifluoromethyl group.

To a significant extent, the interest in compounds bearing an SF<sub>5</sub> group is a direct result of the increased availability of SF<sub>5</sub>-containing building blocks, as well as by the appearance in the literature of new and convenient methods for incorporating SF<sub>5</sub> into aliphatic and aromatic compounds.

The SF<sub>5</sub> group gives rise to highly characteristic signals in the fluorine NMR. First, these signals always appear at fields significantly *downfield* of internal standard CFCl<sub>3</sub>. Thus, they have *positive* chemical shifts generally in the range of 55–90 ppm. Second, because the SF<sub>5</sub> group has fluorines existing in two different magnetic environments, one axial fluorine and four equatorial fluorines, it always is represented by an ab<sub>4</sub> pair of signals, a doublet integrating to four fluorines and a pentet integrating to one fluorine. Usually, the pentet appears at a lower field than the doublet, but that is not always the case. The two-bond, F–F coupling constant between the two fluorines of the SF<sub>5</sub> group is generally between 140 and 160 Hz. A typical ab<sub>4</sub> spectrum for the SF<sub>5</sub> group is given in Fig. 7.2, with the spectrum of (pentafluorosulfanylmethylene)cyclohexane. In this spectrum, the four equatorial fluorines appear as a doublet at +66.0 ppm, with the single axial fluorine absorbing at +86.5 ppm. The two-bond FF coupling constant between them is 147 Hz.



**FIGURE 7.2.** Typical  $^{19}\text{F}$  NMR signals for an  $\text{SF}_5$  group, in this case for (pentafluorosulfanylmethylene)cyclohexane



**FIGURE 7.3.** Proton spectrum of (pentafluorosulfanylmethylene)cyclohexane

The influences of  $\text{SF}_5$  groups upon  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra are also quite characteristic, and information about proton and carbon chemical shifts and the respective coupling constants will be included along with the  $^{19}\text{F}$  data where they are available. The proton and carbon NMR spectra for (pentafluorosulfanylmethylene)cyclohexane are provided in Figs. 7.3 and 7.4 as typical examples.

In the above spectrum, the vinylic hydrogen appears as a pentet at  $\delta$  6.14 with a three-bond F–H coupling constant of 9 Hz; the allylic

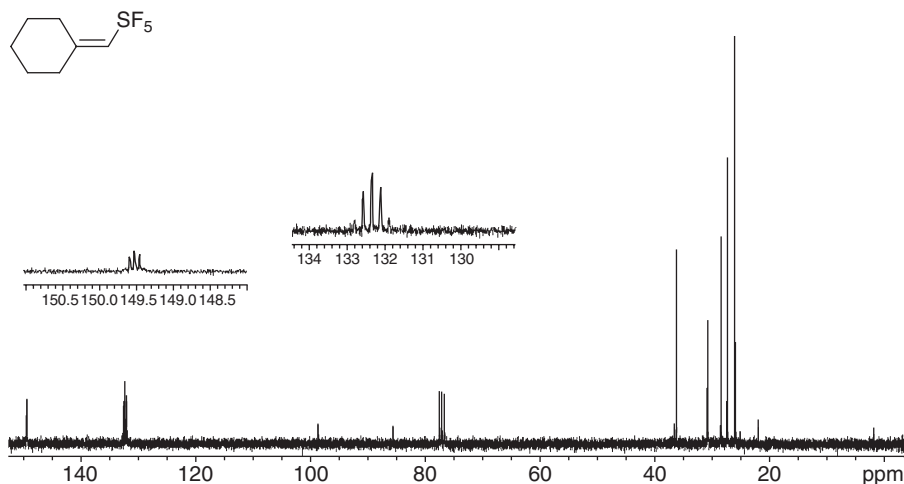


FIGURE 7.4. Carbon spectrum of (pentafluorosulfonylmethylene)cyclohexane

protons are broad singlets at 2.49 and 2.15 ppm, with the other six methylene hydrogens appearing as a broad multiplet centered at 1.65 ppm.

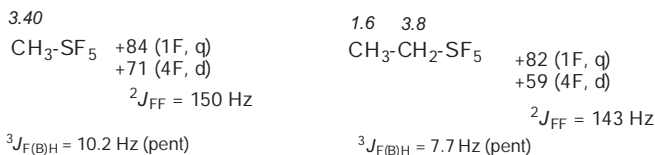
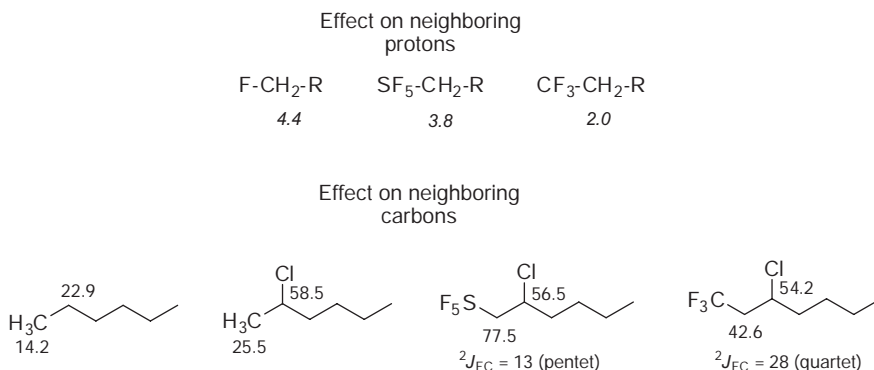
In the above  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum, the vinylic carbon bearing the  $\text{SF}_5$  group appears as a pentet ( $^2J_{\text{FC}} = 17.0\text{ Hz}$ ) at  $\delta$  132.34, with the other vinylic carbon also exhibiting coupling ( $^3J_{\text{FC}} = 5.0\text{ Hz}$ ) and appearing at 149.52 ppm. The other cyclohexyl carbons had chemical shifts of 36.21, 30.73, 28.47, 27.33, and 25.78 ppm.

Since  $\text{SF}_5\text{Cl}$  is the ultimate starting material for preparing many of the  $\text{SF}_5$ -containing compounds discussed below, it is important to know what its fluorine NMR is like. It has a typical  $a_4b$  spectrum. However, unusual for an  $\text{SF}_5$  group, the four equatorial fluorines of  $\text{SF}_5\text{Cl}$  appear as a doublet *upfield* of  $\text{CFCl}_3$ , at  $-4.2\text{ ppm}$  ( $^2J_{\text{FF}} = 151\text{ Hz}$ ), with the axial fluorine appearing as a pentet at  $+63.4\text{ ppm}$  (gas phase).

Whether the  $\text{SF}_5$  group is aliphatic-, vinylic-, or aromatic bound does not seem to have much influence upon the fluorine chemical shifts observed. However, an  $\text{SF}_5$  group that is proximate to a functional group can have its chemical shifts, particularly those of the equatorial fluorines, influenced somewhat by that functional group.

### 7.8.1. Saturated Aliphatic Systems

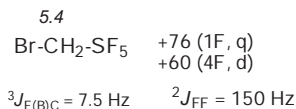
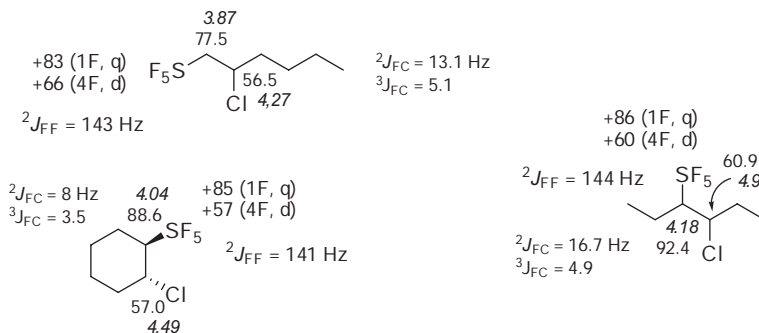
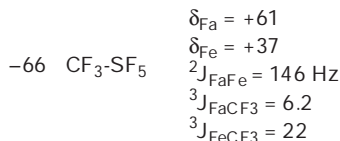
Few  $\text{SF}_5$ -substituted saturated hydrocarbons have been reported. On the basis of the methane and ethane derivatives in Scheme 7.22, it appears as if the equatorial b-fluorines of the  $ab_4$  system are much more

**Scheme 7.22****Scheme 7.23**

affected by a change from methyl to primary alkyl environment. Also, the equatorial fluorines exhibit much larger three-bond F–H coupling than the axial fluorine, splitting vicinal hydrogens into a pentet. Such three-bond F–H coupling constants through sulfur are considerably attenuated compared to those through carbon only, as seen in the earlier chapters.

Regarding the effect of an  $\text{SF}_5$  group upon *proton chemical shifts*, its deshielding effect is significantly greater than that of a  $\text{CF}_3$  group, but not as great as direct substitution by a single fluorine (Scheme 7.23). Three-bond coupling to vicinal hydrogens generally leads to a pentet signal, meaning that coupling to the equatorial fluorines of the  $\text{SF}_5$  substituent is much greater than to its axial fluorine.

With respect to *carbon NMR*, the  $\text{SF}_5$  substituent also exerts a much greater deshielding influence than a  $\text{CF}_3$  substituent on carbons to which it is attached, as shown in the same scheme (7.23). The  $\text{SF}_5$  substituent deshields by about 50 ppm, whereas a  $\text{CF}_3$  group only deshields by less than 20 ppm. As was the case for coupling to vicinal hydrogen, the equatorial fluorines of  $\text{SF}_5$  also couple much more efficiently to carbon, which leads to the carbon signals appearing as pentets, as seen in Fig. 7.4.

**Scheme 7.24****Scheme 7.25****Scheme 7.26**

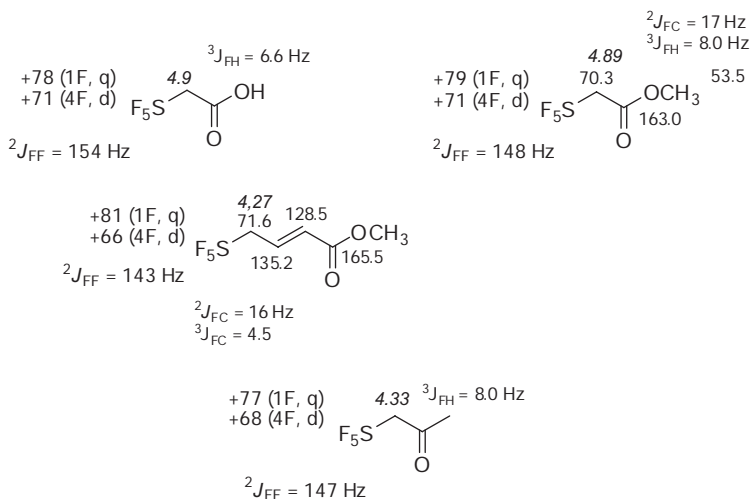
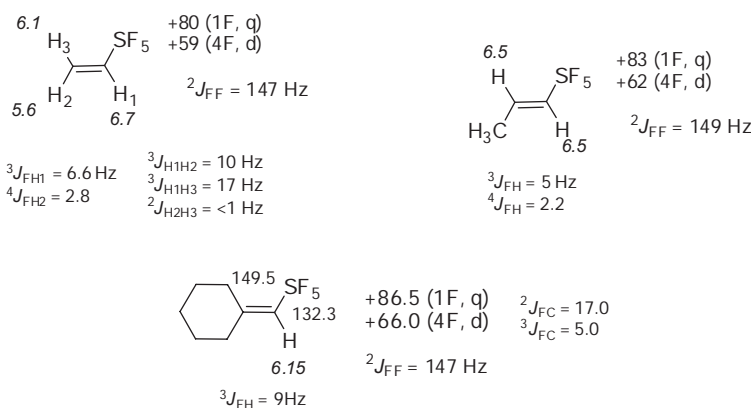
**7.8.1.1. Impact of Halogen Substituents.** Again, on the basis of the few published examples available, an α-halo substituent appears to shield both types of fluorines of the ab<sub>4</sub> system significantly and about equally (Scheme 7.24).

On the other hand, β-halogen substituents appear not to affect the axial fluorine much, but deshield the four equatorial fluorines (Scheme 7.25).

Many perfluoroalkyl SF<sub>5</sub> compounds are known and are exemplified by the data given in Scheme 7.26 for CF<sub>3</sub>SF<sub>5</sub>.

**7.8.1.2. Impact of Carbonyl Groups.** SF<sub>5</sub> bound directly to a carbonyl function is not a chemically stable situation (SF<sub>5</sub> being too good a leaving group). Thus, the few available examples of this class of compounds involve species that have the SF<sub>5</sub> group bound to a CH<sub>2</sub> bearing the carbonyl function of either an acid, an ester, or a ketone (Scheme

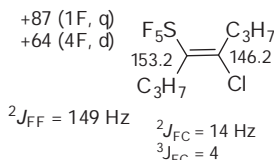
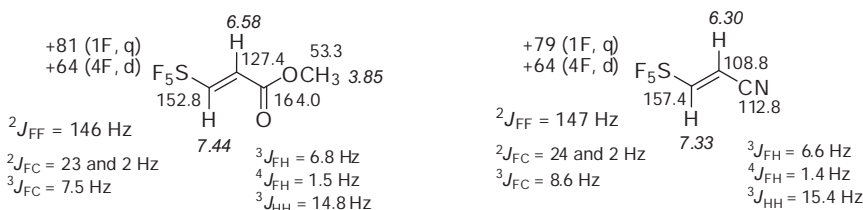


**Scheme 7.27****Scheme 7.28**

7.27). The effect of such a carbonyl function is to shield the axial fluorine, but it has little effect on the equatorial fluorines.

**7.8.2. Vinylic SF<sub>5</sub> Substituents**

The SF<sub>5</sub> fluorines of SF<sub>5</sub>-ethane and SF<sub>5</sub>-ethylene are almost indistinguishable, but the respective <sup>13</sup>C NMR spectra would certainly allow their distinction (Scheme 7.28).

**Scheme 7.29****Scheme 7.30**

The  $\beta$ -chlorine of the alkene in Scheme 7.29 acts to slightly deshield both the equatorial and the axial SF<sub>5</sub> fluorines.

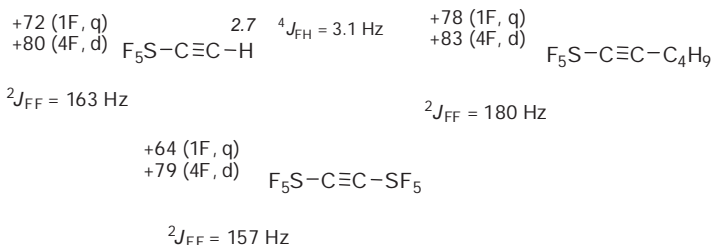
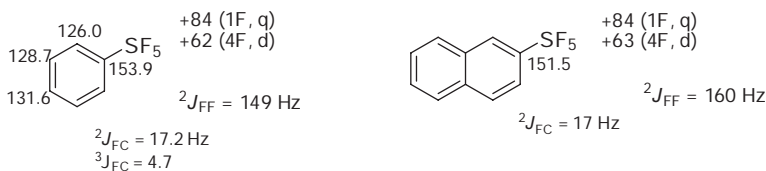
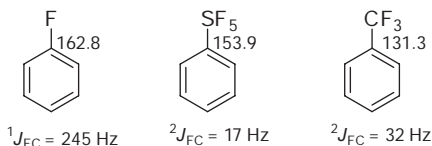
**7.8.2.1.  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl/Nitrile Systems.** When an SF<sub>5</sub> group is placed at the  $\beta$ -position of an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl or nitrile system, the chemical shift of the axial fluorine appears to be unaffected, whereas the equatorial fluorines are deshielded by about 5 ppm (Scheme 7.30).

**7.8.3. Acetylenic SF<sub>5</sub> Substituents**

There is a remarkable difference in the ab<sub>4</sub> systems of SF<sub>5</sub>-acetylenes as compared to the respective SF<sub>5</sub>-alkenes or SF<sub>5</sub>-alkanes. Most noticeably, the order of appearance of the ab<sub>4</sub> signals switches for SF<sub>5</sub>-acetylenes, with the four fluorine signals due to the equatorial fluorines appearing downfield of the one fluorine signal due to the axial fluorine (Scheme 7.31). Relative to SF<sub>5</sub>-ethane, the SF<sub>5</sub>-acetylene equatorial fluorines have shifted ~20 ppm downfield, whereas its axial fluorine is shifted ~10 ppm upfield compared to those of SF<sub>5</sub>-ethane.

**7.8.4. Aromatic SF<sub>5</sub> Substituents**

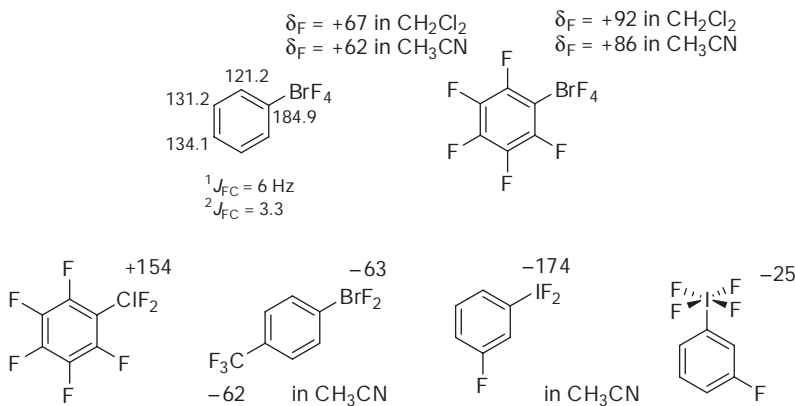
The <sup>19</sup>F NMR signals deriving from the ab<sub>4</sub> system of SF<sub>5</sub> benzenes appear in the same general region as those deriving from SF<sub>5</sub>-alkenes (Scheme 7.32).

**Scheme 7.31****Scheme 7.32****Scheme 7.33**

Regarding the comparative effect of the  $\text{SF}_5$  group on aromatic  $^{13}\text{C}$  chemical shifts, one can see from the data in Scheme 7.33 that, as was the case for aliphatic systems, it has a much greater deshielding effect than a  $\text{CF}_3$  group, but not as much as a fluorine substituent. The coupling constants are also distinctive, with the sulfur atom exerting a damping effect on all coupling of its fluorine substituents.

**7.9. BROMINE TRIFLUORIDE AND IODINE PENTAFLUORIDE**

$\text{BrF}_3$  and  $\text{IF}_5$  are highly reactive compounds that have received renewed attention in recent years because of their unique capabilities as specialized and highly effective fluorinating agents.<sup>4</sup>  $\text{IF}_5$  itself is a very hazardous material, which as an  $\text{ab}_4$  system exhibits the fluorine NMR chemical shifts given in Scheme 7.34. However, when combined with

**Scheme 7.34****Scheme 7.35**

$\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ , it becomes a much safer but useful reagent, the NMR spectrum of which consists of a broad singlet at about  $-50$  ppm.<sup>5</sup>

## 7.10. ARYL HALOGEN DIFLUORIDES AND TETRAFLUORIDES

The fluorines of various aryl chlorine, bromine, and iodine difluorides and tetrafluorides appear in their fluorine NMR spectra as singlets (unless there is a fluorine or trifluoromethyl group in the ortho position), which are sensitive to both the aryl substitution and the solvent (Scheme 7.35). The variations in chemical shifts, all given as reported, are distinctive.

## 7.11. XENON DIFLUORIDE

The chemical shift of  $\text{XeF}_2$  ( $\delta_F = -176$ ) is provided, since this compound has been used by organic chemists as an oxidative fluorinating agent.

## REFERENCES

1. Gombler, W.; Schaebs, J.; Willner, H. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2697–2698.
2. Ibbott, D. G.; Janzen, A. F. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2428–2431.
3. Taha, A. N.; True, N. S.; LeMaster, C. B.; LeMaster, C. L.; Neugebauer-Crawford, S. M. J. *Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 3341–3348.
4. Rozen, S. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 803–812.
5. Yoneda, N.; Fukuhara, T. *Chem. Lett.* **2001**, 222–223.

# GENERAL INDEX

---

- acidity of fluorinated acids and alcohols 2–3
- allenes
  - difluoro 127
  - fluoro 61
- amino acids 123
- ammonium compounds
  - difluoromethyl 117–118
  - fluoromethyl 56
  - trifluoromethyl 149
- azides 117
  
- basicity of fluorinated amines 2–3
- binary fluorides 211–212
- biological activity of fluorinated compounds 1–4
  - difluoromethyl 97–98
  - fluoro 35–36
  - polyfluoro 177–179
  - trifluoromethyl 137–138
- branching effects on chemical shifts 37, 40, 100, 139
  
- bromodifluoromethyl groups 109–111
- ethers 115
  
- cadmium compounds
  - difluoromethyl 119
  - trifluoromethyl 152
- chlorodifluoromethyl groups 109–111
- ethers 115–116
- cycloalkenes
  - difluoromethyl 130
  - fluoro 63–64
- cyclobutanes
  - difluoro 103
  - fluoro 45–47
- cyclohexanes
  - anomeric effect 46
  - axial 45, 102, 140–142
  - conformational equilibrium 46
  - difluoro 102–107
  - difluoromethyl 101

- cyclohexanes (*cont'd*)  
 equatorial 45, 102, 140–142  
 fluoro 45–47  
 fluoromethyl 38  
 pentafluorosulfanyl 227  
 trifluoromethoxy 145  
 trifluoromethyl 140–142
- cyclopentanes  
 difluoro 103–106  
 difluoromethyl 101  
 fluoro 45–47
- cyclopropanes  
 chlorodifluoro 110  
 chlorofluoro 48  
 difluoro 103–104  
 fluoro 45–47  
 fluoromethyl 38  
 trifluoromethyl 140
- DAST 218–220  
 Deoxo-Fluor<sup>®</sup> Reagent 218–220  
 deuterium isotope effects 29–31  
 diastereotopic CF<sub>2</sub> groups 104  
 diazirenes 56  
 dynamic NMR 102–104
- fluorine chemical shifts, summary  
 14
- Hammett  $\sigma$ -values 2  
 HOESY experiments 33  
 hydrates of carbonyl  
 compounds 113, 123, 154–155
- internal reference standards 5  
 iododifluoromethyl groups 109  
 isotope effects on chemical shifts.  
*See* deuterium isotope effects
- Karplus dihedral angle  
 relationship 16–18
- lead compounds  
 pentafluoroethyl 190  
 trifluoromethyl 152
- lipophilicity of fluorinated  
 compounds 3–4  
 $\Pi$ -values 3–4
- magnetic equivalence 22–25  
 mercury compounds  
 pentafluoroethyl 190
- NOESY experiments 33
- oxonium compounds  
 trifluoromethyl 145
- phosphonium compounds  
 fluoromethyl 57
- polar effects of fluorine 1–2
- pyrimidines  
 fluoro 88–89  
 polyfluoro 207–209
- pyruvates  
 trifluorometil 154–155
- quinoxolines 88–89
- second order spectra 22–27
- selenium compounds  
 difluoromethyl 111–112  
 fluorides 221–222  
 pentafluoroethyl 189  
 trifluoromethyl 145–147
- silanes  
 difluoromethyl 118–119  
 fluoro 57–58, 213  
 fluoromethyl 57–58  
 trifluoromethyl 152
- solvent effects on chemical  
 shifts 13–14
- steric size of fluorine 1–2  
 A-values 2
- styrenes  
 difluoro 126–128  
 difluoromethyl 130  
 fluoro 66–72  
 fluoromethyl 76  
 trifluoromethyl 160–161

- sulfonium compounds
  - trifluoromethyl 145
- tellurium compounds
  - difluoromethyl 111–112
  - fluorides 221–222
- tetrazoles 150
- through-space coupling 18–19, 82, 197–198
- tin compounds
  - pentafluoroethyl 190
  - trifluoromethyl 152
- TOCSY experiments 33
- triflates 145, 158, 223
- trifluoroethyl group
  - amines 149–151
  - esters 145–148
  - ethers 145–148
  - ketones 153–156
- uracils 88
- virtual coupling 26–28
- zinc compounds
  - difluoromethyl 119
  - pentafluoroethyl 190
  - trifluoromethyl 152



# COMPOUND INDEX

---

*Note:* F, H, and C indicate locations of  $^{19}\text{F}$ ,  $^1\text{H}$ , and  $^{13}\text{C}$  NMR spectral data, respectively; entries in **bold** indicate locations of actual spectra; J indicates coupling constant data only.

## *Alkanes and haloalkanes*

1-bromo-1-chloro-2,2-trifluoroethane F 14; H 14  
1-bromo-1,1-difluorohexane F 109; H 111; C 111  
1-bromo-2,2-difluorohexane F 110  
bromodifluoromethane F 109  
(bromodifluoromethyl)benzene F 109  
2-bromo-1,1-difluoro-1-phenylethane F 110  
1-bromo-2-fluorobutane H 49; C 49  
1-bromo-1-fluoro-1,2-dihydroacenaphthalene J 17  
1-bromo-1-fluoro-2,3-dimethylcyclopropane F 48  
1-bromo-2-fluorododecane F 48  
1-bromo-2-fluoroethane F 48; H 49

1-bromo-3-fluoropropane H 49  
2-bromo-1,1,1-trifluoroethane F 143  
bromotrifluoromethane F 12, 143; C 21, 144  
1-bromo-1,1,2,2-tetrafluorohexane F 109  
4-*tert*-butyl-1,1-difluorocyclohexane F 103  
1-butyl-2,2-difluorocyclopropane F 104  
*trans*-4-*tert*-butyl-1-(trifluoromethyl)cyclohexane F 140; C 142  
*cis*-4-*tert*-butyl-1-(trifluoromethyl)cyclohexane F 140; C 142  
***tert*-butyl fluoride F 43 (Fig. 3.8), 52; H 44 (Fig. 3.9); C 44 (Fig. 3.10)**  
(*Z*)-4-*tert*-butyl-1-fluoro-1-methylcyclohexane F 45

- (*E*)-4-*tert*-butyl -1-fluoro-1-methylcyclohexane F 45  
 1-butyl-3-fluoro-8-(trifluoromethyl)naphthalene F 13  
 1-chloro-1,1-difluoroethane F 109, 110, 141; H 111  
 2-chloro-1,1-difluoroethane F 110  
 chlorodifluoromethane F 109  
 1,4-*bis*-(chlorodifluoromethyl)benzene F 109; C 111  
 1-chloro-1,1-difluorononane F 109  
 1-chloro-2,2-difluoropropane F 110  
 1-chloro-1-fluoro-2,3-dimethylcyclopropane F 48  
 1-chloro-2-fluoroethane F 48; H 49  
 chlorofluoromethane F 12, 48, 53; H 49  
 2-chloro-2-fluoropropane F 48  
 1-chloro-2-fluoroundecane F 48  
 1-chloro-2,2,2-trifluoroethane F 18  
 2-chloro-1,1,1-trifluoroethane F 143; H 144; C 144  
 2-chloro-1,1,1-trifluoroheptane C 226  
 chlorotrifluoromethane F 12, 143; C 21, 144  
 3-chloro-1,1,1-trifluoropropane F 143  
 dibromofluoromethane F 48, 109; H 49  
 1,1-dichloro-2,2-difluoroethane F 110; H 111  
 1,2-dichloro-1,1-difluoroethane F 110; H 111  
 dichlorodifluoromethane F 109  
 1,1-dichloro-2,2-difluoropropane F 110  
 1,1-dichloro-1-fluoroethane F 48; H 141  
 1,1-dichloro-2-fluoroethane F 48  
 dichlorofluoromethane F 48; H 49  
 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethane F 18, 143; H 144  
 1,1-diethyl-2,2-difluorocyclopropane 103  
 1,1-difluorobutane F 101 (Fig. 4.2); H 105 (Fig. 4.6); C 108 (Fig. 4.8)  
 1,2-difluorobutane F 50; H 51  
 2,2-difluorobutane F 102; H 106  
*d,l*-2,3-difluorobutane F 50  
*meso*-2,3-difluorobutane F 50  
 1,1-difluorocyclohexane F 103; C 107  
 1,1-difluorocyclooctane F 103  
 1,1-difluorocyclopentadecane F 103  
 1,1-difluorocyclopentane F 103  
*meso*-1,2-difluorocyclopentane F 50; H 51  
 (*E*)-1,2-difluoro-1,2-dihydroacenaphthalene J 17  
 (*Z*)-1,2-difluoro-1,2-dihydroacenaphthalene J 17  
 difluorodiodomethane F 109  
 1,1-difluoro-1,3-diiodopropane F 109  
*cis*-1,1-difluoro-2,3-dimethylcyclopropane F 103  
 2,2-difluoro-3,3-dimethylbutane F 102  
 1,1-difluoro-2,2-dimethylpropane F 100  
*d,l*-1,2-difluoro-1,2-diphenylethane F 50  
*meso*-1,2-difluoro-1,2-diphenylethane F 25 (Fig. 2.7), 50  
 1,1-difluoroethane F 100, 109; C 107  
 1,2-difluoroethane F 18, 48, 51, 52; H 51  
 (1,2-difluoroethyl)benzene F 21, 50; H 51  
 2,2-difluoroheptane C 107  
 1,1-difluorohexane H 106, C 107  
 1,6-difluorohexane-*d*<sub>2</sub> F 29 (Fig. 2.11); C 31 (Fig. 2.12)  
 3,3-difluorohexane C 107  
 2,2-difluoro-1-iodohexane F 110  
 difluoromethane F 12, 109; C 21  
 (difluoromethyl)benzene F 11, 131; H 132; C 132  
 2,2-difluoro-3-methylbutane C 107

- (difluoromethyl)cyclohexane F 101; H 106  
 (difluoromethyl)cyclopentane F 101; H 106  
 1,1-difluoro-2-methylcyclopentane F 104  
 (difluoromethyl)-4-methoxybenzene F 131; H 132; C 132  
 (difluoromethyl)-4-nitrobenzene F 131; H 132; C 132  
 1,1-difluoro-2-methylpropane F 100  
 1,1-difluorononane H 106  
 1,1-difluorooctane F 100; C 107  
**2,2-difluoropentane F 102 (Fig. 4.3); H 107 (Fig. 4.7); C 108 (Fig. 4.9)**  
 3,3-difluoropentane F 102  
 1,1-difluoro-1-phenylethane F 110, 131  
 1,1-difluoro-2-phenylethane F 131  
 1,1-difluoropropane F 100  
 1,2-difluoropropane F 50  
 2,2-difluoropropane F 99, 102, 109  
 (1,1-difluoropropan-2-yl)benzene F 21; H 21  
 1,2-difluorotetradecane F 50; C 51  
 1,2-difluorotridecane F 48  
**4,16-dinitro-1,1,2,2,9,9,10,10-octafluoro[2.2]paracyclophane F 23 (Fig. 2.4)**  
 2-ethyl-1,1-difluorohexane F 100; H 106  
 2-ethyl-1-fluorobutane F 38  
 3-ethyl-3-fluoropentane F 43; H 44; C 44  
 1-fluoroadamantane F 45  
**1-fluorobutane F 11, 38 (Fig. 3.2); H 39 (Fig. 3.3); C 39, 40 (Fig. 3.4)**  
 fluorocyclobutane F 45; H 47; C 47  
 fluorocyclohexane F 2, 17, 45; H 47; C 47  
 fluorocyclopentane F 45; H 47; C 47  
 fluorocyclopropane F 45; H 47; C 47  
 9-fluoro-*cis*-decalin F 45  
 9-fluoro-*trans*-decalin F 45  
 1-fluoro-2,2-dimethylpropane F 58  
 fluoroethane F 11, 12, 17, 18, 38, 52; H 39; C 39  
 1-fluoro-1,2-dihydroacenaphthalene J 17  
 fluorodiphenylmethane F 76  
 2-fluorohexane F 48  
 2-fluoro-1-iodododecane F 48  
 1-fluoro-2-iodoethane H 49; C 49  
 fluoroiodomethane F 12  
 fluoromethane F 36, 48; H 27  
 (fluoromethyl)benzene F 11, 76; H 76; C 76  
 (fluoromethyl)cyclopropane F 38  
*trans*-1-(fluoromethyl)-4-methylcyclohexane F 38  
**2-fluoro-2-methylpropane F 43 (Fig. 3.8), 52; H 44 (Fig. 3.9); C 44 (Fig. 3.10)**  
 1-fluorooctane F 14; H 14  
 1-fluoropentane H 28; C 28, 29  
**2-fluoropentane F 41 (Fig 3.5); H 42 (Fig 3.6); C 42 (Fig 3.7)**  
 3-fluoropentane F 41; H 42; C 42  
 1-fluoro-1-phenylethane F 76; H 76; C 76  
 1-fluoropropane F 54  
 2-fluoropropane F 41, 48, 52; H 42; C 42  
 fluorotriphenylmethane F 76  
 1,1,1,2,2,3,3-heptafluoropentadecane F 194  
 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane F 52; H 52  
 1,1,1,3,3,3,3-hexafluoropropane F 14  
 1,1,1,3,3,3,3-hexafluoroprop-2-ylbenzene F 194; H 194  
 1-iodo-3-fluoropropane H 49; C 49  
 iodotrifluoromethane F 12, 143; C 21, 144  
 (*E*)-2-methylfluorocyclopropane F 45  
 (*Z*)-2-methylfluorocyclopropane F 45  
 nonafluorobutylbenzene F 195

- 1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluorohexane F 195; H 195
- 1,1,2,2,2-pentachloro-1-fluoroethane F 48
- 1,1,1,2,2-pentafluorobutane F 110, 185; H 187
- 1,1,1,3,3-pentafluorobutane F 143
- 1,1,1,2,2-pentafluoroethane F 18, 110, 197
- (pentafluoroethyl)benzene F 18
- 1,1,1,2,2-pentafluoro-3-methylbutane F 185; H 187
- perfluorobutane F 197
- 1-H-perfluorobutane F 197
- perfluorobutyl iodide F 195
- perfluoro-2,3-dimethylbutane F 198
- perfluorohexane F 198
- perfluoro-2-methylbutane F 197, 198
- perfluoro-2-methylpentane F 148, 199 (Fig. 6.18), 201; C 200 (Fig. 6.19)**
- perfluoro-3-methylpentane 198
- perfluoro-2-methylpropane F 52
- perfluorooctane F 198
- perfluoro-*n*-octyl bromide F 201
- perfluoro-*n*-octyl iodide F 201
- perfluoropentane F 197
- perfluoropropane F 197
- 1,1,2,2-tetrachloro-1,2-difluoroethane F 48
- 1,2,2,2-tetrachloro-1,1-difluoroethane F 110
- 1,1,1,2-tetrafluoroethane F 18, 52, 43; H 52
- 1,1,2,2-tetrafluoroethane F 18, 110
- tetrafluoromethane F 12, 143; C 21, 144
- 1,1,2,2-tetrafluoropropane F 110
- 1,1,2,2-tetrafluoro-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroethyl)phenyl)-2-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)ethane F 181; H 182; C 182
- 1,1,1,2-tetrafluoro-2-(trifluoromethyl)butane F 195; H 195
- 1,1,1-trichloro-2,2-difluoroethane F 110
- 1,2,2-trichloro-1,1-difluoroethane F 110
- 1,1,1-trichloro-2,2-difluoropropane F 110
- 1,1,1-trichloro-2-fluoroethane 48
- trichlorofluoromethane F 48
- 1,1,1-trichloro-2,2,2-trifluoroethane F 143; C 144
- 1,1,1-trichloro-3,3,3-trifluoropropane F 143
- 1,1,1-trifluorobutane F 11, 139 (Fig. 5.2); H 141 (Fig. 5.3); C 142 (Fig. 5.4)**
- 1,12-trifluoroethane F 52; H 52
- (2,2,2-trifluoroethyl)benzene F 167
- 1,1,1-trifluoroethane F 12, 18, 19; H 141, 144
- 1,1,2-trifluoroethane F 110
- 1,1,1-trifluoroheptane H 28
- 1,1,1-trifluorohexane F 139
- 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane F 143
- trifluoromethane F 109
- o*-(trifluoromethyl)aniline F 167
- m*-(trifluoromethyl)aniline F 167
- p*-(trifluoromethyl)aniline F 167
- (trifluoromethyl)benzene F 5, 11, 166, 167 (Fig. 5.17); C 167, 168 (Fig. 5.18)**
- (trifluoromethyl)cyclohexane F 140; C 142
- (trifluoromethyl)cyclopropane F 140
- 1-trifluoromethylnaphthalene F 13
- 1,1,1-trifluoro-2-methyloctane F 139; H 141; C 142
- o*-(trifluoromethyl)phenol F 167
- m*-(trifluoromethyl)phenol F 167
- p*-(trifluoromethyl)phenol F 167
- o*-(trifluoromethyl)toluene F 167
- m*-(trifluoromethyl)toluene F 167
- p*-(trifluoromethyl)toluene F 167
- 1,1,1-trifluorooctane F 139
- 1,1,1-trifluoropropane F 15 (Fig. 2.2), 139; H 16 (Fig. 2.3)**

1,1,1-trifluoropropane F 110; H 111  
 1,1,1-trifluoroundecane H 141;  
 C 142

### Alkenes

(*E*)-3-acetoxy-1-fluoropropene F 68  
 (*Z*)-3-acetoxy-1-fluoropropene F 68  
 allyl fluoride F 76; H 76  
 (*E*)-3-(benzyloxy)-1-fluoroprop-1-ene F 68  
 (*Z*)-3-(benzyloxy)-1-fluoroprop-1-ene F 68  
 1-bromo-1-fluoro-2,2-diphenylethene F 69  
 1-bromo-1-fluoroethene F 69; H 70  
 (*E*)-1-bromo-1-fluoro-2-phenylethene F 69; H 70  
 (*Z*)-1-bromo-1-fluoro-2-phenylethene F 69  
 bromotrifluoroethene F 204  
 (*E*)-1-chloro-1,2-difluoroethene F 71; H 72  
 (*Z*)-1-chloro-1,2-difluoroethene F 71; H 72  
 2-chloro-1,1-difluoroethene F 127; H 127  
 (*E*)-3-chloro-2,3-difluoroprop-2-en-1-ol F 71  
 (*Z*)-3-chloro-2,3-difluoroprop-2-en-1-ol F 71  
 (*E*)-(2-chloro-1,2-difluoroethenyl)benzene F 16  
 (*Z*)-(2-chloro-1,2-difluoroethenyl)benzene F 16  
 1-chloro-1-fluoroethene F 30, 69; H 70  
 (*E*)-1-chloro-1-fluoroethene-2-*d* F 30  
 (*Z*)-1-chloro-1-fluoroethene-2-*d* F 30  
 (*E*)-1-chloro-2-fluoroethene F 30, 69; H 70  
 (*Z*)-1-chloro-2-fluoroethene F 69; H 70

(*Z*)-1-chloro-2-fluoroethene-1-*d* F 30  
 (*E*)-1-chloro-2-fluoroethene-1-*d* F 30  
 (*E*)-1-chloro-2-fluoroethene-2-*d* F 30  
 (*Z*)-1-chloro-2-fluoroethene-2-*d* F 30  
 (*E*)-1-chloro-1-fluoro-2-(4-iodophenyl)ethane H 70; C 70  
 (*E*)-1-chloro-1-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)propane F 69  
 (*Z*)-1-chloro-1-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)propane F 69  
 (*E*)-1-chloro-1-fluoro-2-(4-methylphenyl)propane H 70; C 70  
 (*E*)-1-chloro-1-fluoro-2-phenylethene F 69  
 (*Z*)-1-chloro-1-fluoro-2-phenylethene F 69  
 chlorotrifluoroethene F 204  
 (*E*)-1,2-dichloro-1,2-difluoroethene F 71  
 (*Z*)-1,2-dichloro-1,2-difluoroethene F 71  
 1,1-dichloro-2-fluoroethene F 69  
 difluoroallene F 127; H 127  
 1,1-difluoro-2-(benzyloxy)ethene F 127; H 127  
 1,1-difluoro-1,3-butadiene F 126; H 126  
**1,1-difluorobutene F 125 (Fig. 4.10); H 125 (Fig. 4.11); C 126 (Fig. 4.12)**  
 (*E*)-2,3-difluorobut-2-en-1-ol F 71  
 (*Z*)-2,3-difluorobut-2-en-1-ol F 71  
 2,2-difluorodec-3-ene C 131  
 1,1-difluoro-2,2-diphenylethene F 126  
**1,1-difluoroethene F 24 (Fig. 2.5), 99, 128; H 24 (Fig. 2.6)**  
 (*E*)-1,2-difluoroethene F 71, 128; H 72  
 (*Z*)-1,2-difluoroethene F 71, 128; H 72

- 1,1-difluoro-2-ethylbutene F 124;  
H 124; C 124
- 1,1-difluorohexene F 124; H 124
- (*E*)-1,2-difluorohexene F 71
- 1,2-difluorohex-2-ene F 130; H 131;  
C 131
- 3,3-difluoro-2-hexylpropenoic acid,  
methyl ester F 129; C 129
- (*E*)-1,2-difluoro-1-iodoethene F 71;  
H 72; C 72
- (*Z*)-1,2-difluoro-1-iodoethene F 71;  
H 72; C 72
- (*E*)-1,2-difluoro-2-iodo-1-  
phenylethene F 71
- 1,1-difluoro-3-methylbuta-1,2-  
diene F 127; H 127
- (difluoromethyl)cyclohexene F 130;  
H 131; C 131
- 1,1-difluoro-4-methylpent-1-en-3-  
one F 129; H 129
- 1,1-difluoro-2-(4-methylphenyl)  
ethane F 126; H 126; C 126
- 1,1-difluoro-2-methylpropene F 124;  
H 124; C 124
- 2,2-difluorooct-3-enoic acid, ethyl  
ester F 130
- (*E*)-4,4-difluoropent-2-ene F 13, 130
- (*Z*)-4,4-difluoropent-2-ene F 13, 130
- (*E*)-2,2-difluoro-4-phenylbut-3-enoic  
acid, ethyl ester F 130
- 1,1-difluoro-2-phenylethene F 126;  
H 126
- (*E*)-1,2-difluoro-1-phenylethene  
F 71; H 72
- (*Z*)-1,2-difluoro-1-phenylethene  
F 71; H 72; C 72
- (*Z*)-2,2-difluoro-4-phenylhex-3-en-5-  
ynoic acid, ethyl ester F 130;  
H 131; C 131
- 1,1-difluoro-2-phenylpropene F 126
- 3,3-difluoro-1-phenylpropene F 130
- 1,1-difluoropropene F 124; H 124
- 3,3-difluoropropene F 130
- 3,3-difluoropropenoic acid, octyl  
ester F 129; H 129; C 129
- 3,3-difluoropropenoic acid, isopropyl  
ester F 129; H 129
- 1,1-difluoro-2-(trifluoromethoxy)  
ethane F 127; H 127
- (*E*)-1,2-difluoro-1-(trifluoromethoxy)  
ethane F 71; H 72
- (*Z*)-1,2-difluoro-1-(trifluoromethoxy)  
ethane F 71; H 72
- 7,7-difluoroundec-5-ene C 131
- fluoroallene F 61; H 61
- (*E*)-1-fluoro-3-bromopropene F 68
- (*Z*)-1-fluoro-3-bromopropene  
F 68
- 2-fluoro-3-bromopropene C 68
- (*E*)-1-fluorobuta-1,3-diene F 66;  
H 67; C 67
- (*Z*)-1-fluorobuta-1,3-diene F 66;  
H 67; C 67
- 2-fluorobuta-1,3-diene F 66
- (*E*)-1-fluoro-2-butene F 76; H 76;  
C 76
- 3-fluorobutene F 76; H 76; C 76
- 3-fluorobut-3-en-2-one F 73
- 2-fluoro-3-chloropropene F 68
- 1-fluorocyclobutene F 63; H 64
- 1-fluorocyclohexene F 63; H 64
- 1-fluorocyclopentene F 63; H 64
- (*E*)-2-fluorodec-2-enoic acid,  
*tert*-butyl ester F 74; H 74
- (*Z*)-2-fluorodec-2-enoic acid,  
*tert*-butyl ester F 74; H 74
- fluoroethene F 62, 69, 70, 128
- (*E*)-3-fluorohept-2-enoic acid,  
methyl ester F 73
- (*Z*)-3-fluorohept-2-enoic acid,  
methyl ester F 73
- (*Z*)-3-fluorohept-2-en-1-ol F 68
- (*E*)-1-fluorohexene F 62
- (*Z*)-1-fluorohexene F 62; H 64
- 2-fluorohexene F 63
- (*E*)-3-fluorohex-2-enoic acid H 74;  
C 74
- (*E*)-3-fluoro-2-hexylpropanoic acid  
F 73; H 74; C 74
- 2-fluoro-3-iodopropene F 68

- (*E*)-1-fluoro-2-(4-methoxyphenyl) ethene H 67; C 67  
 (*Z*)-1-fluoro-2-(4-methoxyphenyl) ethene H 67; C 67  
 3-fluoro-2-methylpropene F 76; H 76  
 (*E*)-1-fluoro-2-methyltridecene F 62; H 64; C 64  
 (*E*)-5-fluoronon-4-en-3-one F 73  
 (*Z*)-5-fluoronon-4-en-3-one F 73  
**(*Z*)-1-fluoropentene F 62 (Fig. 3.11); H 65 (Fig. 3.12); C 66 (Fig. 3.13)**  
 (*E*)-3-fluoropent-2-enoic acid F 73  
 (*Z*)-1-fluoro-2-phenoxyethene F 69; H 70  
 3-fluoro-1-phenylbutene F 76; H 76; C 76  
 1-fluoro-1-phenylethene F 66  
 (*E*)-1-fluoro-2-phenylethene F 66; H 67; C 67  
 (*Z*)-1-fluoro-2-phenylethene F 66  
 (*E*) 3-fluoro-1-phenylpropene F 76; H 76; C 76  
 (*E*)-2-fluoro-3-phenylpropenoic acid, ethyl ester F 74; H 74; C 74  
 (*Z*)-2-fluoro-3-phenylpropenoic acid, ethyl ester F 74  
 (*Z*)-3-fluoro-3-phenylpropenoic acid, methyl ester F 73  
 (*E*)-2-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol F 68  
 (*Z*)-2-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol F 68; H 68; C 68  
 (*E*)-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol F 68; H 68  
 (*Z*)-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol F 68; H 68  
 1-fluoropropa-1,2-diene  
 (see fluoroallene)  
 (*E*)-1-fluoropropene F 62  
 (*Z*)-1-fluoropropene F 62  
 2-fluoropropene F 63  
 3-fluoropropene F 76; H 76  
 2-fluoropropenoic acid, benzyl ester H 74; C 74  
 2-fluoropropenoic acid, butyl ester F 73  
 (*E*)-3-fluoropropenoic acid, octyl ester F 73; H 74; C 74  
 2-fluoroprop-2-en-1-ol F 68; H 68; C 68  
 (*E*)-7-fluorotetradec-7-ene F 63; H 64  
 (*Z*)-7-fluorotetradec-7-ene F 63; H 64  
 2-fluoro-1,1,2-trichloroethene F 69  
 2-fluorotridecene H 64; C 64  
 1-fluoroundecene H 64; C 64  
 hexafluoropropene F 165  
**3,3,4,4,4-pentafluorobutene F 186 (Fig. 6.10); H 187 (Fig. 6.11a)**  
 perfluorohexene F 205  
 6-H-perfluorohexene F 205  
 1-phenyl-1,2,2-trifluoroethene F 128  
 tetrafluoroethene F 128  
 2,3,3,3-tetrafluoropropene F 165  
 1,1,2-trifluoro-2-(4-bromomethylphenoxy)ethane F 204; C 204  
 (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enal F 163  
 4,4,4-trifluorobutene F 161  
**(*E*)-4,4,4-trifluorobut-enoic acid F 163 (Fig. 5.14); H 164 (Fig. 5.15); C 165 (Fig. 5.16)**  
**4,4,4-trifluorocrotonic acid F 163 (Fig. 5.14); H 164 (Fig. 5.15); C 165 (Fig. 5.16)**  
 (*E,E*)-1,1,1-trifluorodeca-2,4-diene F 160  
 (2,2,2-trifluoroethylidene) cyclohexane F 160; H 161; C 161  
 (trifluoroethenyl)(trifluoromethyl) sulfide F 204  
 1,1,2-trifluoroethene F 128  
 (*E*)-1,1,1-trifluorohept-2-ene F 13, 160  
 (*Z*)-1,1,1-trifluorohept-2-ene F 13, 160  
 (*E*)-1,1,1-trifluorohept-3-ene F 161

(Z)-1,1,1-trifluorohept-3-ene F 161  
 1,1,2-trifluorohexene F 72, 128, 202  
 trifluoriodoethene F 204  
 1,1,2-trifluoro-2-methoxyethene F 204  
 2-(trifluoromethyl)dec-1-en-3-one F 163  
 2-(trifluoromethyl)nonene F 161  
 (E)-4,4,4-trifluoro-2-methyl-1-phenylbut-2-en-1-one F 163; H 164; C 164  
 (E)-3,3,3-trifluoro-1-(4-methylphenyl)propene F 160; H 161; C 161  
 2-(trifluoromethyl)-1-phenylprop-2-en-1-one F 163  
 (E)-1,1,1-trifluoronon-2-ene F 160; H 161; C 161  
 1,1,2-trifluoro-(pentafluoroethoxy)ethene F 204  
 4,5,5-trifluoropent-4-en-1-ol F 202; H 204; C 204  
 (E)-5,5,5-trifluoropent-3-en-2-one F 163; H 164; C 164  
 (E)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbut-1-ene F 161  
 (E)-4,4,4-trifluoro-1-phenylbut-2-en-1-one F 163; H 164; C 164  
 1,2,2-trifluoro-1-phenylethene F 202; C 204  
 (E,E)-1,1,1-trifluoro-5-phenylpenta-2,4-diene F 160  
 (E)-3,3,3-trifluoro-1-phenylpropene F 160  
 (Z)-3,3,3-trifluoro-1-phenylpropene F 160  
**3,3,3-trifluoropropene F 159 (Fig. 5.11), 160, 165; H 26 (Figs. 209 & 210), 162 (Fig 5.12); C 161, 162 (Fig. 5.13)**  
 2,3,3-trifluoropropenol F 202  
 (E)-2-(3,3,3-trifluoropropenyl)naphthalene H 161; C 161  
 (Z)-2-(3,3,3-trifluoropropenyl)naphthalene H 161; C 161

**(N-2,3,3-trifluoroprop-2-enyl-(2-nitroimidazolyl))acetamide F 203 (Fig. 6.20); C 205 (Fig. 6.21)**  
 (E)-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-enyl)thiophene F 160  
 1,1,2-trifluoro-2-(trifluoromethoxy)ethene F 204  
 vinylidene fluoride (see 1,1-difluoroethene)

### Alkynes

3,3-difluoro-1-phenylpropyne F 130  
 fluoroacetylene F 75  
 3-fluoropropyne F 76  
 3,3,4,4,5,5,5-heptafluoro-1-phenylpentynes F 194  
 1,1,1,4,4,4-hexafluorobut-2-yne F 166; C 166  
 3,3,4,4,4-pentafluoro-1-phenylbutyne F 188  
 4,4,4-trifluorobut-1-yne F 166  
 3,3,3-trifluoropropyne F 166; H 166

### Benzenoid aromatics

*o*-bromofluorobenzene F 78  
*m*-bromofluorobenzene F 78  
*p*-bromofluorobenzene F 78  
 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluoroanisole F 206  
 1-bromo-2,3,5,6-benzene 206; H 206  
 1-(*tert*-butyl)-8-fluoronaphthalene F 13  
*o*-chlorofluorobenzene F 78  
*m*-chlorofluorobenzene F 78  
*p*-chlorofluorobenzene F 78  
 1-chloro-2,3,5,6-tetrafluorobenzene F 206; H 206  
 1-chloro-2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)benzene F 206  
*o*-chloro(trifluoromethyl)benzene F 167  
*m*-chloro(trifluoromethyl)benzene F 167



*p*-chloro(trifluoromethyl)benzene F 167  
 1,4-dichloro-2,3,5,6-tetrafluorobenzene F 206  
***o*-difluorobenzene F 78, 82, 83**  
**(Fig. 3.17); H 85 (Fig. 3.20); C 86 (Fig 3.23)**  
***m*-difluorobenzene F 78, 82, 84**  
**(Fig. 3.18); H 85 (Fig. 3.21); C 87 (Fig 3.24)**  
***p*-difluorobenzene F 78, 82, 84**  
**(Fig. 3.19); H 86 (Fig. 3.22); C 87 (Fig 3.25)**  
 4,12-difluoro-7,15-di-*tert*-butyl[2.2]metacyclopentane *J* 19  
 4,5-difluoro-1,8-dimethylphenanthrene *J* 19  
 4,13-difluoro[2.2]paracyclopentane *J* 19  
 1-ethyl-8-fluoronaphthalene F 13  
*o*-fluoroacetophenone F 78  
*m*-fluoroacetophenone F 78  
*p*-fluoroacetophenone F 78  
*o*-fluoroaniline F 78  
*m*-fluoroaniline F 78  
*p*-fluoroaniline F 78  
*o*-fluorobenzaldehyde F 78  
*m*-fluorobenzaldehyde F 78  
*p*-fluorobenzaldehyde F 78  
*o*-fluorobenzamide F 78  
*m*-fluorobenzamide F 78  
*p*-fluorobenzamide F 78  
**fluorobenzene F 14, 75, 77**  
**(Fig. 3.14); H 14,79 (Fig. 3.15); C 79 (Fig. 3.16)**  
*o*-fluorobenzoic acid F 78  
*m*-fluorobenzoic acid F 78  
*p*-fluorobenzoic acid F 78  
*o*-fluorobenzonitrile F 78  
*m*-fluorobenzonitrile F 78  
*p*-fluorobenzonitrile F 78  
*o*-fluorobenzoyl chloride F 78  
*m*-fluorobenzoyl chloride F 78  
*p*-fluorobenzoyl chloride F 78  
*o*-fluoriodobenzene F 78

*m*-fluoriodobenzene F 78  
*p*-fluoriodobenzene F 78  
 1-fluoro-8-methylbiphenylene H 19  
 4-fluoro-5-methyl-9*H*-fluorene H 19  
 1-fluoro-4-methylnaphthalene F 82  
 1-fluoro-5-methylnaphthalene *J* 19  
 1-fluoro-8-methylnaphthalene F 13, 82  
 1-fluoronaphthalene F 3, 75, 82; H 81; C 81  
*o*-fluoronitrobenzene F 78; H 80; C 80  
*m*-fluoronitrobenzene F 78; H 80; C 80  
*p*-fluoronitrobenzene F 78; H 80; C 80  
*N*-(*o*-fluorophenyl)acetamide F 78  
*N*-(*m*-fluorophenyl)acetamide F 78  
*N*-(*p*-fluorophenyl)acetamide F 78  
*o*-fluorophenol F 78  
*m*-fluorophenol F 78  
*p*-fluorophenol F 78  
*o*-fluorotoluene F 78  
*m*-fluorotoluene F 78  
*p*-fluorotoluene F 78  
*o*-fluoro(trifluoromethyl)benzene F 78  
*o*-fluoro(trifluoromethyl)benzene F 78  
*p*-fluoro(trifluoromethyl)benzene F 78  
 hexafluorobenzene F 5, 82, 207  
 pentafluorobenzonitrile F 207  
 pentafluorophenol F 207  
 pentafluorotoluene F 87, 207  
 2,3,5,6-tetrafluorobenzamide F 206  
 1,3,5-trifluorobenzene F 82  
 3-(4-(trifluoromethyl)-2,3,5,6-tetrafluorophenyl)prop-2-yn-1-ol F 206; H 206

#### *Aldehydes and ketones*

1-azido-1,1-difluoro-4-methyl-3-pentanone F 117

2-azido-2,2-difluoro-1-phenylethanone F 117  
 2-(3-chlorophenyl)-2-fluoro-1-(furan-2-yl)ethanone F 58  
 1-(cyclopenta-1,3-dienyl)-2-fluoroethanone H 60; C 60  
 3,3-difluoro-2-butanone H 121; C 121  
 2,2-difluorocyclohexanone F 120  
 2,2-difluorodecanal F 120  
 2,2-difluoro-1,2-diphenylethanone F 120  
 2,2-difluoro-1-furanyl-(3-chlorophenyl)ethanone F 120; C 121  
 3,3-difluoro-2-oxobutanoic acid, ethyl ester F 123  
 2,2-difluoro-2-phenylacetaldehyde F 120  
 2,2-difluoro-1-phenylethanone F 120; H 121; C 121  
 2,2-difluoro-1-phenylpropan-1-one F 120  
 1,1-difluoroacetone F 120; H 121; C 121  
 2-fluoroacetaldehyde F 58  
 fluoroacetone F 58; H 60; C 60  
 3-fluoro-2-butanone 58; H 60; C 60  
 1-fluoro-2-heptanone H 60; C 60  
 3-fluoro-2-heptanone H 60; C 60  
 2-fluorooctanal F 59; C 60  
 5-fluoro-4-octanone F 58  
 2-fluoro-1-phenylethanone H 60; C 60  
**3,3,4,4,4-pentafluoro-2-butanone F 185 (Fig. 6.9); C 187 (Fig. 6.11b)**  
 trifluoroacetaldehyde F 152  
 1,1,1-trifluoroacetone F 152  
 4,4,4-trifluorobutanal F 153  
**1,1,1-trifluoro-2-butanone F 152, 153 (Fig. 5.5); H 155 (Fig. 5.7); C 156 (Fig. 5.8)**  
**4,4,4-trifluoro-2-butanone F 153, 154 (Fig. 5.6); H 157 (Fig. 5.9); C 157 (Fig. 5.10)**  
 1,1,1-trifluoro-3-decanone F 153

1,1,1-trifluoro-3-heptanone H 156; C 156  
 3,3,3-trifluoro-2-methylpropanal F 153  
 4,4,4-trifluoro-1-phenylbutan-1-one F 153  
 2,2,2-trifluoro-1-phenylethanone F 152; C 155  
 3,3,3-trifluoro-1-phenylpropan-1-one F 153; H 156; C 156  
 3,3,3-trifluoropropanal F 153; H 156

### *Carboxylic acids and derivatives*

acetyl fluoride F 93; C 94  
 2-amino-3,3-difluoro-3-phenylpropanoic acid, methyl ester F 123  
 3-amino-2,2-difluoro-3-phenylpropanoic acid F 123  
 benzoyl fluoride F 93; C 94  
 butyryl fluoride F 93  
 carbonyl fluoride F 93; C 94  
 3-chloro-3,3-difluoropropanoic acid, isopropyl ester F 109  
 2,2-difluoroacetamide, *N*, *N*-dimethyl F 121  
 difluoroacetic acid F 121  
 difluoroacetic acid, methyl ester F 121  
 difluoroacetic acid, ethyl ester H 122; C 122  
 2,2-difluorobutanoic acid, methyl ester F 121  
 2,2-difluorobutanoic acid, ethyl ester C 122  
 3,3-difluorocyclobutanecarboxylic acid F 103  
 3,3-difluoro-2,2-dihydroxybutyric acid, ethyl ester F 123  
 3,3-difluoro-2,2-dihydroxy-3-phenylpropanoic acid F 113  
 2,2-difluorohex-3-en-5-ynoic acid, ethyl ester F 121  
 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid F 123

- 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-phenylpropanoic acid, ethyl ester F 104
- 2,2-difluoromalonic acid, ethyl, hexyl ester F 123
- 2,2-difluorocyclopropanecarboxylic acid, *n*-butyl ester F 105 (Fig. 4.5)**
- 2,2-difluorononanoic acid, ethyl ester F 121
- 2,2-difluorooct-3-enoic acid, ethyl ester F 121
- 2,2-difluoro-3-oxo-3-phenylpropanoic acid, hexyl ester F 123
- 2,2-difluoro-2-phenylacetic acid, methyl ester F 121
- 2,2-difluoro-4-phenylbut-3-enoic acid, ethyl ester F 121
- 3,3-difluoro-3-phenylpropanoic acid, ethyl ester F 120
- 2,2-difluoropropanoic acid, ethyl ester F 121; H 122; C 122
- fluoroacetic acid acidity 3
- fluoroacetic acid, ethyl ester F 58
- fluoroformic acid, methyl ester F 94
- 2-fluoro-3-oxobutanoic acid, ethyl ester F 59
- 2-fluoro-3-phenylpropanoic acid, methyl ester C 60
- 2-fluoropropanoic acid, ethyl ester F 59
- 3-fluoropropanoic acid, ethyl ester F 59
- 3,3,4,4,5,5,5-heptafluoropentane-2,2-dicarboxylic acid, diethyl ester F 194
- perfluorobutanoic acid F 195
- perfluoro-3-(diethylamino)propanoic acid, methyl ester F 202
- 2-(perfluorohexyl)acetic acid F 196; H 196; C 196
- 2-(perfluorohexyl)ethanol F 196; H 196; C 196
- perfluoro-3-(morpholino)propanoic acid, methyl ester F 202
- perfluorooctanoic acid F 202
- 3-(perfluoropentyl)propanoic acid F 196; H 196; C 196
- perfluoropropanoic acid, ethyl ester F 185
- perfluoro-3-(pyrrolidin-1-yl)propanoyl fluoride F 202
- 3,4,4,4-tetrafluoro-3-(trifluoromethyl)butane-2,2-dicarboxylic acid, diethyl ester F 195
- trifluoroacetamide, *N*, *N*-dimethyl F 154
- trifluoroacetamide, *N*-methyl F 154
- trifluoroacetic acid acidity 3; F 5, 154
- trifluoroacetic acid, ethyl ester F 5, 154
- trifluoroacetic acid, methyl ester C 155
- trifluoroacetic anhydride F 154
- 4,4,4-trifluoroacetoacetic ester F 158
- trifluoroacetyl chloride F 154
- trifluoroacetyl fluoride F 93, 154
- 4,4,4-trifluorobutanoic acid acidity 3; F 154
- 3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxypropanoic acid, methyl ester F 154; C 155
- 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoic acid, ethyl ester F 158
- 3,3,3-trifluoro-2-oxo-propanoic acid, methyl ester F 154; C 155
- 3,3,3-trifluoropropanamide, *N*, *N*-dimethyl H 156; C 156
- 3,3,3-trifluoropropanoic acid acidity 3; F 154; H 156
- 3,3,3-trifluoropyruvic acid, methyl ester F 154, 158; C 155
- Nitriles*
- 2-bromo-3,3,3-propionitrile F 158; H 158
- 2,2-difluoroacetonitrile F 122; H 122
- 3,3-difluoro-2-hydroxybutyronitrile F 123

2,2-difluoro-2-(4-methylphenyl)  
acetonitrile C 122  
2,2-difluoro-2-phenylacetonitrile  
F 122  
2,2-difluoropropionitrile F 122;  
H 122  
2-fluoroacetonitrile F 60; C 61  
2-fluoro-2-(naphthalene-2-yl)  
acetonitrile F 60; H 61; H 61  
2-fluoropropionitrile F 60; H 61  
trifluoroacetonitrile F 158; C 158  
3,3,3-trifluoropropionitrile F 158;  
H 158

*Ethers, alcohols, and ester derivatives  
of alcohols*

(bromodifluoromethoxy)benzene  
F 115  
1-butoxy-2,2-difluorobutane  
F 113  
butyl(difluorobutyl) ether F 113  
4-chloro-1-(chlorodifluoromethoxy)  
benzene F 115; C 116  
(chlorodifluoromethoxy)octane  
F 115; H 116; C 116  
desflurane F 184; H 184; C 184  
difluoroacetaldehyde, diethyl  
acetal F 113  
2,2-difluorobenzodioxole  
derivative F 115  
2,2-difluoroethanol H 114  
4,4-difluorohexan-3-ol F 113, 117  
3,3-difluoro-2-hydroxy-3-  
phenylpropanoic acid F 113  
3,3-difluoro-2-hydroxy-3-  
phenylpropanoic acid, methyl  
ester F 123  
(difluoromethoxy)benzene F 12, 112;  
H 114; C 22  
(difluoromethoxy)ethane H 114;  
C 114, 147  
difluoro(methoxy)methane F 112  
1-(difluoromethoxy)-4-  
methoxybenzene F 112

(difluoro(methoxy)methyl)  
benzene F 112; C 114  
1,1-difluoro-1-methoxyoctane F 112;  
C 114  
1-(difluoromethoxy)-4-  
nitrobenzene F 112  
1-(difluoromethoxy)-1,2,2,2-  
tetrafluoroethane F 184; H 184;  
C 184  
(difluoromethyl)methyl ether F 112  
1,1-difluoro-2-octanol F 113  
difluoro-*bis*-(phenoxy)methane  
F 115; C 116  
(difluoro(phenoxy)methyl)benzene  
F 112  
2,2-difluoro-2-phenylethyl acetate  
F 113  
2,2-difluoro-1-phenylethanol F 113  
2,2-difluoro-2-phenylethanol F 113  
1,1-difluoro-2-phenylpropan-2-ol  
F 113  
2,2-difluoropropanol F 113; H 114  
3-fluorobutanol F 54  
4-fluorobutanol F 54  
2-fluoroethanol F 54  
(fluoromethoxy)benzene F 12, 53;  
H 55; C 22, 55  
1-fluoro-2-methoxyethane F 54  
fluoro(methoxy)methane H 55;  
C 55, 147  
1-(fluoromethoxy)octane F 53  
fluoromethyl benzenesulfonate F 53;  
H 55; C 55  
(fluoromethyl)methyl ether H 55;  
C 55; 147  
fluoromethyl naphthoate F 53; H 55;  
C 55  
5-fluorooctan-4-ol F 54; H 55; C 55  
3-fluoropropanol F 54  
heptafluoro-1-methoxypropane  
F 194; H 194  
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-2-  
methoxypropane F 195; H 19  
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-ol  
F 53

- 2,2,3,4,4,4-hexafluoro-1,1-dimethylbutanol F 192; H 192; C 192
- 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methoxypropane F 194; H 194
- 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-methoxypropane F 192
- 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (see hexafluoro-*iso*-propanol)
- hexafluoro-*iso*-propanol acidity 3; F 193 (Fig. 6.15); H 193 (Fig. 6.16); C 193 (Fig. 6.17)**
- 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(1-aminocyclopropyl)propanol H 188; C 188
- (pentafluoroethoxy)cyclohexane F 189; C 189
- 4-pentafluoroethylvalerolactone F 188; C 188
- (pentafluoro)methoxyethane F 189; H 189
- 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-methoxypropane F 191; H 191
- 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(2-naphthyl)propanol F 188
- 4,4,5,5,5-pentafluoropentanol H 187; C 187
- 2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)methyl)oxirane H 191; C 191
- perfluoro-*tert*-butanol acidity 3
- perfluorodibutyl ether F 202
- perfluorohexylmethanol C 196
- 2,2,3,3-tetrafluorobutanol F 14; H 14
- 2,2,3,3-tetrafluoro-1,1-dimethylpropanol F 181; H 182
- 1-(tetrafluoroethoxy)-1,1,2,2-pentafluoroethane F 184
- 1,1,2,2-tetrafluoro-1-methoxyethane F 181; H 182; C 182
- 2,2,3,3-tetrafluoropropanol F 181, 182 (Fig. 6.6); H 182, 183 (Fig. 6.7); C 182, 183 (Fig. 6.5)**
- 2,2,3,3-tetrafluoropropoxybutane H 182; C 182
- 2-((2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)methyl)oxirane F 181; H 182; C 182
- 1,1,2,2-tetrafluoro-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethane F 181; H 182
- 1,1,1-trifluoro-2-(difluoromethoxy)ethane C 114
- 2,2,2-trifluoroethanol acidity 3; F 146; H 148; C 148
- (2,2,2-trifluoroethoxy)benzene F 146; H 148; C 148
- (2,2,2-trifluoroethoxy)butane F 146; H 148
- ((1,1,2-trifluoroethoxy)methyl)benzene F 179; H 180
- 1-(1,1,2-trifluoroethoxy)naphthalene F 179; H 180
- 1-(trifluoroethoxy)-1,2,2,2-tetrafluoroethane C 184
- 2,2,2-trifluoroethyl naphthoate F 146; H 148; C 148
- 2,2,2-trifluoroethyl octanoate F 146; H 148; C 148
- 1,1,1-trifluoroheptan-3-ol H 148; C 148
- trifluoromethanol F 145 C 147
- (trifluoromethoxy)benzene F 12, 145; C 22, 147
- (trifluoromethoxy)cyclohexane F 145
- (trifluoromethoxy)decane F 145
- 1,1,1-trifluoro-2-methoxyethane H 148
- 1,2,2-trifluoro-1-methoxyethane F 180
- 1,1,1-trifluoro-3-methoxypropane F 146; H 148
- trifluoromethyl acetate F 145; H 147; C 147
- tris*-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)fluoromethane F 55
- 2-trifluoromethyl-1,1,1,3,3,3-propan-2-ol (see perfluoro-*tert*-butanol)
- trifluoromethyl tosylate F 145

trifluoromethyl triflate F 145  
 1,1,1-trifluoropentan-2-ol F 146  
 2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol F  
 146; H 148; C 148  
 3,3,3-trifluoropropanol F 146; H 148  
 1,1,1-trifluoroprop-2-yl tosylate C 148  
 1,1,1-trifluoro-1-(2,2,2-  
 trifluoroethoxy)ethane H 180

*Sulfides, selenides, tellurides, and  
 sulfonic acid derivatives*

benzenesulfinylfluoride F 94  
 benzenesulfonylfluoride F 94  
 benzyl(fluoromethyl)sulfone F 54  
 ((fluoromethylsulfonyl)methyl)  
 benzene F 54  
 (bromodifluoromethyl)phenylsulfide  
 F 115  
 butyl(2,2,2-trifluoroethyl)sulfide  
 F 146  
 butyl(trifluoromethyl)sulfide F 145;  
 C 147  
 (4-chlorophenyl)(1,1,2,2-  
 trifluoroethyl)sulfide F 180;  
 H 180; C 180  
 (difluoromethyl)ethylsulfide H 114  
 ethyl(1-fluoroethyl)sulfide F 53;  
 H 55  
 ethyl(pentafluoroethyl)sulfide F 189  
 (difluoromethyl)(4-methoxyphenyl)  
 sulfide F 112  
 (difluoromethyl)methylselenide F 112  
 (difluoromethyl)methylsulfide F 112  
 (difluoromethyl)methyltelluride  
 F 112  
 (difluoromethyl)(4-nitrophenyl)  
 sulfide F 112  
 (difluoromethyl)phenylselenide F 12  
 (difluoromethyl)phenylsulfide F 12,  
 112; H 114  
 difluoro(phenoxy)(thiophenoxy)  
 methane F 115; C 116  
 (difluoro(phenyl)methyl)  
 phenylselenide F 112

(difluoro(phenyl)methyl)  
 phenylsulfide F 112  
 difluoro-bis-(thiophenoxy)  
 methane F 115  
 diphenyl(trifluoromethyl)sulfonium  
 tetrafluoroborate F 145  
 dodecyl(fluoromethyl)sulfide F 53  
 1-(fluoroheptyl)methylsulfide F 53  
 (fluoromethyl)methylsulfide F 53;  
 H 55; C 55  
 (fluoromethyl)phenylsulfide F 12,  
 53; H 55; C 22, 55  
 (fluoromethyl)phenylsulfoxide F 54;  
 H 55; C 55  
 (fluoromethyl)phenyl(2,3,4,5-  
 tetramethylphenyl)sulfonium  
 triflate F 54; H 55; C 55  
 (fluoromethylsulfinyl)benzene F 54;  
 H 55; C 55  
 (fluoromethylsulfonyl) benzene  
 F 54; H 55  
 (2-fluoropropan-2-yl)phenylsulfide  
 F 53  
 (heptafluoroprop-2-yl)  
 benzylsulfide F 195  
 (heptafluoropropyl)(4-methylphenyl)  
 sulfide F 194; H 194  
 heptafluoroprop-2-yl thiol F 195  
 3-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropylthio)-  
 1,1,1-trifluoropropan-2-one F 192;  
 H 192  
 (nonafluorobutyl)benzylsulfide  
 F 195  
 (pentafluoroethyl)(4-nitrophenyl)  
 sulfide C 189  
 (pentafluoroethyl)phenylselenide  
 F 189  
 (pentafluoroethyl)phenylsulfide  
 F 189  
 phenyl(2,2,2-trifluoroethyl)sulfide  
 F 146  
 phenyl(trifluoromethyl)selenide  
 F 12, 145; C 22, 147  
 phenyl(trifluoromethyl)sulfide F 12,  
 145; C 22, 147

(1,2,2,2-tetrafluoroethyl)  
benzylsulfide F 184; H 184  
(1,2,2,2-tetrafluoroethyl)  
(4-methylphenyl)sulfide F 184;  
H 184  
(1,1,2,2-tetrafluoroethyl)  
methylsulfide F 181; H 182  
triflic acid (see  
trifluoromethanesulfonic acid)  
(trifluoroethenyl)(trifluoromethyl)  
sulfide F 204  
(1,1,2-trifluoroethyl)methylsulfide  
F 179; H 180  
trifluoromethanesulfonic acid F 158  
trifluoromethanesulfonic acid,  
methyl ester F 158  
trifluoromethanesulfonic acid,  
trimethylsilyl ester F 158  
trifluoromethanesulfonyl chloride  
F 158

*Phosphines, phosphonates, etc.*

1,1-difluorohexylphosphonate,  
diethyl ester F 116; H 118; C 118  
(difluoromethyl)  
diphenylphosphine F 116  
dimethyl(trifluoromethyl)  
phosphine F 150  
1-fluoroheptylphosphonate, diethyl  
ester F 57; H 57; C 57  
(fluoromethyl)(1-hydroxycyclodecyl)  
diphenylphosphine oxide F 57;  
H 57; C 57  
(fluoromethyl)diphenylphosphine  
oxide F 57; H 57  
(fluoromethyl)triphenylphosphonium  
tetrafluoroborate F 57; H 57; C 57  
2-fluoro-2-phosphonoacetate, triethyl  
ester F 57; H 57; C 57

*Amines and ammonium compounds*

2-amino-3,3-difluoro-3-  
phenylpropanoic acid, methyl  
ester F 123

3-amino-2,2-difluoro-3-  
phenylpropanoic acid F 123  
3-amino-4,4,4-trifluorobutyric acid,  
ethyl ester F 150; H 151; C 151  
*tert*-butyl(trifluoromethyl)amine  
F 142  
2,2-difluorodecylamine F 117; H 118  
(difluoromethyl)dimethylamine  
F 116; H 118  
*N*-(difluoromethyl)-*N*-  
phenylacetamide F 116; H 118;  
C 118  
(difluoromethyl)  
tributylammonium F 117; H 118;  
C 118  
5,5-difluoro-4-octylamine F 117  
2,2-difluoro-2-phenylethylamine  
F 117; H 118  
dimethyl(trifluoromethyl)amine  
H 150; C 150  
*N*-ethyl-*N*-(2-fluoroethyl)aniline  
F 56  
2-fluoroethylamine H 56  
*N*-(fluoromethyl)-*N*,  
*N*-dimethylanilinium F 56  
3-fluoro-3-neopentyl diazirine F 56  
*N*-methyl-*N*-(trifluoromethyl)  
aniline F 149  
**2,2,3,3,3-pentafluoropropylamine**  
**F 190 (Fig 6.12); H 191 (Fig 6.13);**  
**C 191 (Fig. 6.14)**  
2,2,2-trifluoroethylamine 3 basicity;  
F 150; H 151; C 151  
*bis*-(2,2,2-trifluoroethyl)amine  
H 151; C 151  
*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide  
F 150; H 151; C 151  
1,1,1-trifluoro-2-ethyl-2-butylamine  
F 150  
*N*-(trifluoromethyl)aniline F 149  
(trifluoromethyl)diethylamine F 149  
*N*-(trifluoromethyl)-*N,N*-  
dimethylanilinium  
hexafluoroantimonate F 149  
1,1,1-trifluoro-2-methyl-2-  
propylamine, HCl salt F 150

*N*-(trifluoromethyl)pyridinium  
hexafluoroantimonate F 149  
1,1,1-trifluoro-4-phenyl-2-  
butylamine, HCl salt F 150; H 151;  
C 151  
2,2,2-trifluoro-1-phenylethylamine,  
HCl salt F 150; H 151; C 151  
*N*-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)-  
*tert*-butylsulfinamide H 151; C 151  
3,3,3-trifluoropropylamine basicity 3;  
F 150

### *Heterocyclic compounds*

2-amino-4,5-*bis*-(trifluoromethyl)  
thiazole F 173  
4-bromo-2,3,5,6-tetrafluoropyridine  
F 209  
2-bromo-4-(trifluoromethyl)pyridine  
F 169  
4-bromo-2-(trifluoromethyl)thiazole  
F 173; H 174; C 174  
3-butyl-2-fluorobenzofuran F 90;  
C 91  
4-butyl-5-fluoro-1,3-dimethyl-1*H*-  
pyrazole F 93; C 93  
4-butyl-3-fluoro-5-phenyl-1*H*-  
pyrazole F 93; C 93  
4-chloro-2-fluoro-6-  
methylpyrimidine F 88  
4-chloro-2,3,5,6-tetrafluoropyridine  
F 209  
2-chloro-5-(trifluoromethyl)-4-  
methylthiazole F 173  
2-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridine  
F 169  
2-chloro-6-(trifluoromethyl)pyridine  
F 169  
4,5-dichloro-2-(trifluoromethyl)  
thiazole F 173  
2-(1,1-difluoroethyl)pyridine F 132;  
C 134  
3-(1,1-difluoroethyl)pyridine F 132;  
C 134  
4-(1,1-difluoroethyl)pyridine F 132;  
C 134

2,3-difluorofuran F 209; H 209  
2,5-difluorofuran F 209; H 91, 209  
3,4-difluorofuran F 90, 209; H 91,  
209  
4,5-difluoroimidazole F 93; H 93;  
C 93  
4-(difluoromethoxy)pyrimidine-2-  
thiol F 134; H 134; C 134  
2-(difluoromethyl)furan F 133;  
H 134; C 134  
2-(difluoromethyl)imidazole F 133;  
H 134  
2-(difluoromethyl)imidazole,  
hydrochloride F 133; H 134  
4-(difluoromethyl)imidazolium  
chloride F 133; H 134  
1-(difluoromethyl)-3-  
methylbenzimidazole-2-thione  
F 134; H 134; C 134  
1-(difluoromethyl)-3-  
methylimidazole-2-thione F 134;  
H 134; C 134  
3-(difluoromethyl)-2-(4-  
methylphenyl)furan F 133  
1-(difluoromethyl)-2-(methylthio)  
pyrimidin-4-one F 134; H 134;  
C 134  
3,4-difluoro-1-methyl-1*H*-pyrazole  
F 93  
3,5-difluoro-1-methyl-1*H*-pyrazole  
F 93  
4,5-difluoro-1-methyl-1*H*-pyrazole  
F 93  
2-(difluoromethyl)pyridine F 132;  
C 134  
3-(difluoromethyl)pyridine F 132;  
C 134  
4-(difluoromethyl)pyridine F 132;  
C 134  
2-(difluoromethylthio)benzimidazole  
F 134; H 134  
2-(difluoromethyl)thiophene F 133;  
H 134; C 134  
2-(difluoromethylthio)pyrimidin-  
4-ol F 134; H 134; C 134  
2,3-difluoropyridine F 208; H 208



- 2,4-difluoropyridine F 208; H 208  
 2,5-difluoropyridine F 208; H 208  
 2,6-difluoropyridine F 208; H 208  
 3,4-difluoropyridine F 208; H 208  
 3,5-difluoropyridine F 88, 208; H 89, 208; C 89  
 2,5-difluoropyrimidine F 209  
 2-ethynyl-3-(trifluoromethyl)furan F 171; H 172  
 2-ethynyl-5-(trifluoromethyl)furan F 171  
 2-ethynyl-3,4-*bis*-(trifluoromethyl)furan F 171; H 172  
 2-ethynyl-5-(trifluoromethyl)thiophene F 171  
 2-fluoro-3-butylbenzothiophene F 91; C 92  
 1-fluorodibenzofuran F 91  
 2-fluorodibenzofuran F 91  
 3-fluorodibenzofuran F 91  
 4-fluoro-2,6-dimethylpyrimidine F 88  
 4-fluoroimidazole F 93; H 93; C 93  
 1-(fluoromethyl)benzimidazole F 56; H 56; C 56  
 1-(fluoromethyl)-3-methylimidazolium tetrafluoroborate F 56; H 56  
 2-fluoro-1-methyl-5-octylpyrrole F 89; H 90; C 90  
 3-fluoro-1-methyl-1*H*-pyrazole F 93; H 93  
 4-fluoro-1-methyl-1*H*-pyrazole F 93; H 93  
 5-fluoro-1-methyl-1*H*-pyrazole F 93; H 93  
 5-fluoro-2-methylpyrimidine F 88  
 2-fluoro-1-methylpyrrole H 90  
 3-fluoro-1-methylpyrrole H 90  
 2-fluoro-5-methylthiophene F 91  
 4-fluoro-2-methylthiophene F 91  
 3-fluoro-2-octylfuran F 90; H 91; C 91  
 2-fluoro-5-octylthiophene F 92; C 92  
 3-fluoro-2-octylthiophene F 91; H 92; C 92  
 3-fluoro-2-phenylfuran F 90  
 4-fluoro-1-phenyl-1*H*-pyrazole F 93; C 93  
 4-fluoro-1*H*-pyrazole F 93; H 93; C 93  
 2-fluoropyridine F 88; H 89; C 89  
 3-fluoropyridine F 88  
 4-fluoropyridine F 88  
 2-fluoropyridinium F 88  
 3-fluoropyridinium F 88  
 2-fluoropyrimidine F 88; H 89  
 5-fluoropyrimidine F 88; H 89; C 89  
 3-fluoropyrrole F 89  
 4-fluoropyrrole-1-carboxaldehyde F 89  
 2-fluoroquinoline F 88; H 89; C 89  
 5-fluoroquinoline F 88  
 6-fluoroquinoline F 88  
 8-fluoroquinoline F 88  
 2-fluoroquinoxoline F 88; H 90; C 89  
 2-fluorothiophene F 91; H 92  
 3-fluorothiophene F 91; H 92; C 92  
 3-fluorothiophene-2-carboxylic acid, methyl ester H 92; C 92  
 5-fluorouracil F 88  
 4-fluoro-5-(trifluoromethyl-1-(2,6-dimethylphenyl)-2-phenylimidazole F 172  
 1-isobutyl-3-(trifluoromethyl)-2,5-dimethylpyrrole F 170  
 5-fluoro-4-(trifluoromethyl)-2-(4-methylphenyl)oxazole F 173; C 174  
 5-fluoro-4-(trifluoromethyl)-2-(4-methylphenyl)thiazole F 173; C 174  
 5-fluoro-2,4-(trifluoromethyl)oxazole F 173  
 2-(pentafluoro)pyridine F 185  
 3-(pentafluoro)pyridine F 185  
 perfluoropyridine F 208  
 perfluorofuran F 209  
 perfluoropyridin-4-ylboronic acid F 209  
 perfluoropyrimidine F 209

- perfluorothiophene F 209  
 2,3,4,5-tetrafluoropyridine F 208;  
   H 208  
 2,3,4,6-tetrafluoropyridine F 208;  
   H 208  
 2,3,5,6-tetrafluoropyridine F 208;  
   H 208  
 4-(trifluoromethyl)-3-acetyl-6-  
   phenylpyridazine F 174; C 174  
 2-(trifluoromethyl)benzofuran F 171  
 2-(trifluoromethyl)benzimidazole  
   F 172  
 2-(trifluoromethyl)benzothiazole  
   F 173  
 2-(trifluoromethyl)benzothiophene  
   F 171; C 171  
 3-(trifluoromethyl)benzothiophene  
   F 171; C 171  
 2-(trifluoromethyl)benzoxazole  
   F 173  
 5-(trifluoromethyl)dibenzofuranium  
   hexafluoroantimonate F 145  
 5-(trifluoromethyl)  
   dibenzothiophenium  
   hexafluoroantimonate F 145  
 2-(trifluoromethyl)-4,5-  
   dimethyloxazole H 174; C 174  
 2-(trifluoromethyl)furan F 171;  
   H 172  
 2,4-*bis*-(trifluoromethyl)furan F 171  
 1-(trifluoromethyl)imidazole F 173  
 2-(trifluoromethyl)imidazole F 172;  
   H 173  
 4-(trifluoromethyl)imidazole F 172;  
   H 173  
 2-(trifluoromethyl)indole F 170;  
   H 170; C 170  
 3-(trifluoromethyl)indole F 170  
 4-(trifluoromethyl)-2-  
   methylimidazole H 172  
 2-(trifluoromethyl)-3-methylindole  
   H 170; C 170  
 4-(trifluoromethyl)-2-(4-  
   methylphenyl)oxazole F 173;  
   H 174  
 4-(trifluoromethyl)-2-(4-  
   methylphenyl)thiazole F 173;  
   H 174; C 174  
 4-(trifluoromethyl)-2-  
   octylquinoline F 169  
 2-(trifluoromethyl)-5-(2-phenylethyl)  
   furan F 171; H 172; C 172  
 2-(trifluoromethyl)-4-phenyloxazole  
   H 174; C 174  
 2-(trifluoromethyl)-5-phenyloxazole  
   H 174; C 174  
 5-(trifluoromethyl)-4-phenyloxazole  
   H 174  
 3-(trifluoromethyl)-2-phenylindole  
   F 170; C 170  
 5-(trifluoromethyl)-4-  
   phenylthiazole H 174  
 3-(trifluoromethyl)pyrazole F 174;  
   H 174; C 174  
 2-(trifluoromethyl)pyridine F 169;  
   C 169  
 3-(trifluoromethyl)pyridine F 169;  
   C 169  
 4-(trifluoromethyl)pyridine F 169;  
   C 169  
 2-(trifluoromethyl)pyrrole F 170;  
   H 170; C 170  
 3-(trifluoromethyl)pyrrole F 170;  
   C 170  
 2-(trifluoromethyl)quinoline F 169  
 5-(trifluoromethyl)tetrazolide  
   anion F 150; C 151  
 2-(trifluoromethyl)thiophene F 171;  
   H 171; C 171  
 3-(trifluoromethyl)thiophene F 171;  
   C 171  
 2,5-*bis*-(trifluoromethyl)thiophene  
   H 171  
 2,3,4-trifluorofuran F 209; H 209  
 2,3,5-trifluorofuran F 208  
 2,3,5-trifluoropyridine F 208; H 208  
 2,3,6-trifluoropyridine F 208; H 208  
 2,4 6-trifluoropyridine F 208; H 208  
 3,4,5-trifluoropyridine F 208  
 2,4,5-trifluoropyrimidine F 209

*Organometallics*

(bromodifluoromethyl)  
trimethylsilane F 119  
(chlorodifluoromethyl)  
trimethylsilane F 119  
*bis*-(difluoromethyl)cadmium F 119  
(difluoromethyl)cadmium iodide  
F 119  
(difluoromethyl)copper F 119  
(difluoromethyl)trimethylsilane  
F 118  
*bis*-(difluoromethyl)zinc F 119  
(difluoromethyl)zinc iodide F 119  
(fluoromethyl)trimethylsilane F 58;  
H 58  
fluorotrimethylsilane F 36, 58  
*bis*-(pentafluoroethyl)mercury F 190  
(pentafluoroethyl)trimethyllead  
F 190  
(pentafluoroethyl)  
trimethylstannane F 190  
*bis*-(pentafluoroethyl)zinc F 190  
*bis*-(perfluorohexyl)zinc F 190  
*bis*-(trifluoromethyl)cadmium F 152  
(trifluoromethyl)copper F 152  
(trifluoromethyl)trimethyllead  
F 152  
(trifluoromethyl)trimethylsilane  
F 143, 152  
(trifluoromethyl)  
trimethylstannane F 152  
*bis*-(trifluoromethyl)zinc F 152

*Fluorine bound to a heteroatom  
and inorganics*

acetyl hypofluorite F 218  
benzenesulfinic fluoride F 223  
benzenesulfonyl fluoride F 223  
boron trifluoride F 212, 213  
boron trifluoride, etherate F 213  
bromine trifluoride F 231  
bromo(pentafluorosulfanyl)  
methane F 227; H 227  
*tert*-butyl sulfur trifluoride F 219

2-chloro-(pentafluorosulfanyl)  
cyclohexane F 227; H 227; C 227  
2-chloro-1-(pentafluorosulfanyl)  
hexane F 226, 227; H 227; C 227  
4-chloro-3-(pentafluorosulfanyl)  
hexane F 227; H 227; C 227  
4-chloro-5-(pentafluorosulfanyl)  
oct-4-ene F 229; C 229  
*cis*-chlorotetrafluorosulfanylbenzene  
F 221  
*trans*-  
chlorotetrafluorosulfanylbenzene  
F 221  
DAST F 220  
Deoxo-Fluor<sup>®</sup> F 220  
*bis*-(dimethylamino)sulfur difluoride  
F 221  
(diethylamino)sulfur trifluoride  
F 220  
difluoro(pentafluoroethyl)boron  
F 213  
difluorotrimethylphosphorane  
F 217  
difluorotriphenylphosphorane F 217  
dimethyldifluorosilane F 213  
dimethylaminosulfur trifluoride  
F 220  
dimethyl(trifluoro)phosphorane  
F 216  
diphenylfluorophosphine oxide  
F 217  
*trans*-diphenyltellurium tetrafluoride  
F 222  
diphenyl(trifluoro)phosphorane  
F 216  
fluorine F 212  
*N*-fluoro-benzene-1,2-*bis*-  
sulfonamide F 214  
*N*-fluoro-*N*-chloromethyl-1,4-  
diazabicyclo[2.2.2]octane  
tetrafluoroborate F 214  
*N*-fluoro-*N*-methyl-4-  
methylbenzenesulfonamide F 214  
(fluoromethyl)sulfonyl fluoride  
F 223

3-fluorophenyl iodine tetrafluoride  
 1-fluoropiperidin-3-one F 214  
*N*-fluoropyridinium  
   tetrafluoroborate F 214  
*N*-fluoro-*bis*-  
   trifluoromethylsulfonimide F 214  
 fluorotrimethylsilane F 36, 58, 213  
 hexafluorophosphate anion F 215  
 iodine pentafluoride F 231  
 iodine pentafluoride, triethylamine-  
   3HF complex F 231  
 methanesulfonyl fluoride F 223  
*bis*-(2-methoxyethyl)aminosulfur  
   trifluoride F 220  
 (3-methyl-3-butenyl-1-yl)  
   trifluoroborate anion F 213  
 (difluoro)methylphosphine F 215  
**methylsulfur trifluoride F 219, 220**  
**(Fig 7.1)**  
 methyltetrafluorophosphorane F 216  
 methyltrifluorosilane F 213  
 nitrogen trifluoride F 212, 213  
 oxygen difluoride F 212  
 (pentafluorosulfanyl)acetic acid  
   F 228; H 228  
 (pentafluorosulfanyl)acetic acid,  
   methyl ester F 228; H 228; C 228  
 (*E*)-3-(pentafluorosulfanyl)  
   acrylonitrile F 229; H 229; C 229  
 (pentafluorosulfanyl)benzene F 221,  
   230; C 230  
 (*E*)-4-(pentafluorosulfanyl)but-2-  
   enoic acid, methyl ester F 228;  
   H 228; C 228  
 pentafluorosulfanylchloride F 225  
 (pentafluorosulfanyl)ethane F 226;  
   H 226  
 (pentafluorosulfanyl)ethene F 228;  
   H 228  
 (pentafluorosulfanyl)ethyne F 230;  
   H 230  
 1,2-*bis*-(pentafluorosulfanyl)ethyne  
   F 230  
 (pentafluorosulfanyl)methane F 226;  
   H 226

**(pentafluorosulfanylmethylene)**  
**cyclohexane F 224 (Fig 7.2);**  
**H 224 (Fig 7.3); C 225 (Fig. 7.4)**  
 2-(pentafluorosulfanyl)naphthalene  
   F 230; C 230  
 1-(pentafluorosulfanyl)pentynes  
   F 230  
 1-(pentafluorosulfanyl)propan-2-one  
   F 228; H 228  
 (*E*)-1-(pentafluorosulfanyl)propene  
   F 228; H 228  
 (*E*)-3-(pentafluorosulfanyl)  
   propenoic acid, methyl ester  
   F 229; H 229; C 229  
 (pentafluorosulfanyl)  
   trifluoromethane F 227  
 (pentafluorosulfanyl)trifluoroborate  
   anion F 213  
 (pentafluorophenyl)bromine  
   tetrafluoride F 231  
 (pentafluorophenyl)chlorine  
   difluoride F 231  
 (pentafluorophenyl)  
   difluorophosphine F 215  
 (pentafluorophenyl)  
   difluorophosphine oxide F 217  
*bis*-(pentafluorophenyl)  
   fluorophosphine F 215  
*bis*-(pentafluorophenyl)  
   fluorophosphine oxide F 217  
 (pentafluorophenyl)  
   tetrafluorophosphorane F 216  
*bis*-(pentafluorophenyl)  
   trifluorophosphorane F 216  
 phenylbromine tetrafluoride F 231;  
   C 231  
 phenylselenium pentafluoride F 222  
 phenylsulfur trifluoride F 219  
 phenyltellurium pentafluoride F 222  
 phenyltetrafluorophosphorane F 216  
 phosphorous pentafluoride F 215  
 phosphorous trifluoride F 212, 215  
 Selectfluor<sup>®</sup> F 214  
 silicon tetrafluoride F 212, 213  
 sulfur difluoride F 212, 219

- sulfuryl fluoride F 219  
sulfur hexafluoride F 219  
sulfur tetrafluoride F 219  
tetrafluoroborate anion F 213  
*cis*-tetrafluoro(trifluoromethyl)  
(4-nitrophenyl)sulfane F 222  
*trans*-tetrafluoro(trifluoromethyl)  
(4-nitrophenyl)sulfane F 222  
*cis*-tetrafluoro-*bis*-(trifluoromethyl)  
sulfane F 222  
*trans*-tetrafluoro-*bis*-  
(trifluoromethyl)sulfane F 222  
thionyl fluoride F 219  
trifluoromethanesulfonyl fluoride  
F 223  
*tris*-(trifluoromethyl)  
difluorophosphorane F 217  
trifluoromethyl hypofluorite F 218  
(4-trifluoromethylphenyl)bromine  
difluoride F 231  
(trifluoromethyl)  
tetrafluorophosphorane F 216  
*bis*-(trifluoromethyl)  
trifluorophosphorane F 216  
trifluorophosphine oxide F 217  
trifluoromethylsulfur trifluoride  
F 219  
(4-vinylphenyl)trifluoroborate anion  
F 213  
xenon difluoride F 231



5ª edición

# Química Orgánica



PEARSON  
Prentice  
Hall

L. C. Wade, Jr.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

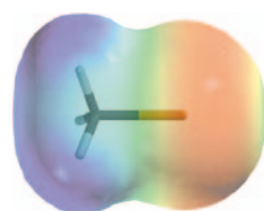
Prefacio xxii

Sobre el autor xxxvii

## Capítulo 1

### Introducción y revisión 1

- 1.1 Los orígenes de la química orgánica 1
- 1.2 Principios de la estructura atómica 3
- 1.3 La formación del enlace: la regla del octeto 6
- 1.4 Estructuras de Lewis 7
- 1.5 Enlace múltiple 8
  - Resumen: Modelos de enlace más frecuentes (sin carga) 9
- 1.6 La electronegatividad y la polaridad de enlace 9
- 1.7 Cargas formales 11
- 1.8 Estructuras iónicas 12
  - Resumen: Modelos de enlace más frecuentes en los compuestos e iones orgánicos 13
- 1.9 Resonancia 13
- 1.10 Fórmulas estructurales 17
- 1.11 Fórmulas moleculares y fórmulas empíricas 20
- 1.12 Ácidos y bases de Arrhenius 21
- 1.13 Ácidos y bases de Brønsted-Lowry 22
- 1.14 Ácidos y bases de Lewis 29
  - Glosario del Capítulo 1 32
  - Problemas 34

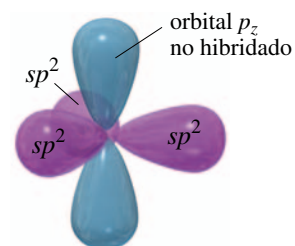


mapa del potencial electrostático del clorometano

## Capítulo 2

### Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas 38

- 2.1 Propiedades ondulatorias de los electrones en los orbitales 38
- 2.2 Orbitales moleculares 40
- 2.3 Enlaces pi 43
- 2.4 Hibridación y geometría molecular 44
- 2.5 Representación de moléculas tridimensionales 47
- 2.6 Reglas generales de la hibridación y de la geometría 48
- 2.7 Rotación de enlaces 53
- 2.8 Isomería 54
- 2.9 Polaridad de enlaces y moléculas 57
- 2.10 Atracciones y repulsiones intermoleculares 60
- 2.11 Efecto de la polaridad en la solubilidad 64
- 2.12 Hidrocarburos 67
- 2.13 Compuestos orgánicos oxigenados 70
- 2.14 Compuestos orgánicos nitrogenados 72
  - Glosario del Capítulo 2 74
  - Problemas 76



átomo de carbono con hibridación  $sp^2$  (vista lateral)

## Capítulo 3

### Estructura y estereoquímica de los alcanos 80

- 3.1 Clasificación de los hidrocarburos (revisión) 80
- 3.2 Fórmulas moleculares de los alcanos 81
- 3.3 Nomenclatura de los alcanos 82  
Resumen: Reglas para la nomenclatura de los alcanos 87
- 3.4 Propiedades físicas de los alcanos 88
- 3.5 Aplicaciones y fuentes de los alcanos 90
- 3.6 Reacciones de los alcanos 92
- 3.7 Estructura y conformaciones de los alcanos 93
- 3.8 Conformaciones del butano 97
- 3.9 Conformaciones de los alcanos de cadena larga 99
- 3.10 Cicloalcanos 100
- 3.11 Isomería *cis-trans* en cicloalcanos 102
- 3.12 Estabilidad de los cicloalcanos: tensión de anillo 102
- 3.13 Conformaciones del ciclohexano 106  
*Estrategias para resolver problemas: Representación de las conformaciones de silla 109*
- 3.14 Conformaciones de ciclohexanos monosustituídos 110
- 3.15 Conformaciones de ciclohexanos disustituídos 113  
*Estrategias para resolver problemas: Reconocimiento de isómeros *cis* y *trans* 115*
- 3.16 Moléculas bicíclicas 117  
Glosario del Capítulo 3 118  
Problemas 122



## Capítulo 4

### El estudio de las reacciones químicas 124

- 4.1 Introducción 124
- 4.2 Cloración del metano 124
- 4.3 Reacción radicalaria en cadena 125  
**MECANISMO CLAVE: Halogenación radicalaria 127**
- 4.4 Constantes de equilibrio y energía libre 129
- 4.5 Entalpía y entropía 131
- 4.6 Energías de disociación de enlace 133
- 4.7 Variación de entalpía en la reacción de cloración 135
- 4.8 Cinética y ecuación de velocidad 136
- 4.9 Energía de activación e influencia de la temperatura en la velocidad de reacción 138
- 4.10 Estados de transición 140
- 4.11 Velocidades en reacciones de varias etapas 141
- 4.12 Influencia de la temperatura en la reacción de halogenación 142
- 4.13 Halogenación de alcanos superiores 143
- 4.14 El postulado de Hammond 149  
*Estrategias para resolver problemas: Propuesta de un mecanismo de reacción 151*
- 4.15 Inhibidores radicalarios 153
- 4.16 Intermedios reactivos 154  
Resumen: Intermedios reactivos 160  
Glosario del Capítulo 4 160  
Problemas 163



## Capítulo 5

### Estereoquímica 167

- 5.1 Introducción 167
- 5.2 Quiralidad 168
- 5.3 Nomenclatura (*R*) y (*S*) de átomos de carbono asimétricos 174
- 5.4 Actividad óptica 178
- 5.5 Discriminación biológica de los enantiómeros 183
- 5.6 Mezclas racémicas 184
- 5.7 Exceso enantiomérico y pureza óptica 186
- 5.8 Quiralidad de sistemas conformacionalmente móviles 187
- 5.9 Compuestos quirales sin átomos asimétricos 189
- 5.10 Proyecciones de Fischer 191
  - Resumen: Las proyecciones de Fischer y su uso 195
- 5.11 Diastereómeros o diastereoisómeros 195
  - Resumen: Tipos de isómeros 197
- 5.12 Estereoquímica de las moléculas con dos o más carbonos asimétricos 198
- 5.13 Compuestos *meso* 199
- 5.14 Configuración absoluta y relativa 201
- 5.15 Propiedades físicas de los diastereómeros 202
- 5.16 Resolución de enantiómeros 204
  - Glosario del Capítulo 5 207
  - Problemas 209



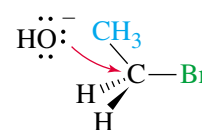
## Capítulo 6

### Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación 212

- 6.1 Introducción 212
- 6.2 Nomenclatura de haluros de alquilo 213
- 6.3 Aplicaciones y usos de los haluros de alquilo 215
- 6.4 Estructura de los haluros de alquilo 217
- 6.5 Propiedades físicas de los haluros de alquilo 218
- 6.6 Preparación de los haluros de alquilo 220
  - Resumen: Métodos de preparación de los haluros de alquilo 222
- 6.7 Reacciones de los haluros de alquilo: sustitución y eliminación 224
- 6.8 Sustitución nucleofílica bimolecular: la reacción  $S_N2$  225
  - MECANISMO CLAVE: La reacción  $S_N2$  225**
- 6.9 Generalidades sobre la reacción  $S_N2$  227
  - Resumen: Reacciones  $S_N2$  de haluros de alquilo 227
- 6.10 Factores que condicionan las reacciones  $S_N2$ : fuerza de los nucleófilos 228
  - Resumen: Tendencias en la nucleofilia 230
- 6.11 Reactividad del sustrato en las reacciones  $S_N2$  233
- 6.12 Estereoquímica de la reacción  $S_N2$  236
- 6.13 Sustitución nucleofílica unimolecular: la reacción  $S_N1$  238
  - MECANISMO CLAVE: La reacción  $S_N1$  239**
- 6.14 Estereoquímica de la reacción  $S_N1$  242
- 6.15 Reordenamientos en las reacciones  $S_N1$  243
- 6.16 Comparación de las reacciones  $S_N1$  y  $S_N2$  246
  - Resumen: Sustituciones nucleofílicas 247



bromuro de etilo ( $1^\circ$ )  
el ataque es fácil



- 6.17 Eliminación unimolecular: la reacción E1 248  
**MECANISMO CLAVE: La reacción E1 248**  
Resumen: Reacciones mediadas por carbocationes 251
- 6.18 Eliminación bimolecular: la reacción E2 252  
**MECANISMO CLAVE: La reacción E2 252**
- 6.19 Orientación en las reacciones de eliminación: la regla de Saytzeff 253
- 6.20 Estereoquímica de la reacción E2 255
- 6.21 Comparación de los mecanismos de eliminación E1 y E2 257  
Resumen: Reacciones de eliminación 258  
**Estrategias para resolver problemas: Predicción de los productos resultantes de las sustituciones y eliminaciones 259**  
Resumen: Reacciones de los haluros de alquilo 261  
Glosario del Capítulo 6 264  
Problemas 267

## Capítulo 7

### Estructura y síntesis de alquenos 272

- 7.1 Introducción 272
- 7.2 Descripción de los orbitales del doble enlace en los alquenos 272
- 7.3 Elementos de insaturación 274
- 7.4 Nomenclatura de los alquenos 276
- 7.5 Nomenclatura de los isómeros *cis-trans* 278  
Resumen: Reglas para nombrar los alquenos 280
- 7.6 Importancia comercial de los alquenos 281
- 7.7 Estabilidad de los alquenos 283
- 7.8 Propiedades físicas de los alquenos 289
- 7.9 Síntesis de alquenos mediante eliminación de haluros de alquilo 291
- 7.10 Síntesis de alquenos mediante deshidratación de alcoholes 300  
**MECANISMO CLAVE: Deshidratación de un alcohol catalizada por ácidos 300**
- 7.11 Métodos industriales de síntesis de alquenos a alta temperatura 301  
**Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 303**  
Resumen: Métodos de síntesis de alquenos 306  
Glosario del Capítulo 7 308  
Problemas 310



## Capítulo 8

### Reacción de alquenos 314

- 8.1 Reactividad del doble enlace carbono-carbono 314
- 8.2 Adición electrofílica a alquenos 315  
**MECANISMO CLAVE: Adición electrofílica a alquenos 315**
- 8.3 Adición de haluros de hidrógeno a alquenos 317
- 8.4 Adición de agua: hidratación de alquenos 322
- 8.5 Hidratación mediante oximercuriación-desmercuriación 324
- 8.6 Alcoximercuriación-desmercuriación 326
- 8.7 Hidroboración de alquenos 328
- 8.8 Hidrogenación catalítica de alquenos 333
- 8.9 Adición de carbenos a alquenos 336
- 8.10 Adición de halógenos a alquenos 338
- 8.11 Formación de halohidrinas 341
- 8.12 Epoxidación de alquenos 344
- 8.13 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos 345
- 8.14 Hidroxilación de alquenos en *sin* 347
- 8.15 Ruptura oxidativa de alquenos 349

- 8.16 Polimerización de alquenos 352  
**Estrategias para resolver problemas: Síntesis orgánica** 357  
 Resumen: Reacciones de alquenos 359  
 Glosario del Capítulo 8 363  
 Problemas 365

## Capítulo 9

### Alquinos 370

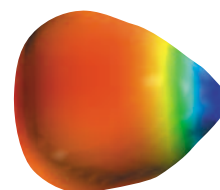
- 9.1 Introducción 370  
 9.2 Nomenclatura de alquinos 371  
 9.3 Propiedades físicas de los alquinos 372  
 9.4 Importancia comercial de los alquinos 372  
 9.5 Estructura electrónica de los alquinos 374  
 9.6 Acidez de los alquinos 375  
 9.7 Síntesis de alquinos a partir de acetiluros 378  
 9.8 Síntesis de alquinos mediante reacciones de eliminación 382  
 Resumen: Síntesis de alquinos 384  
 9.9 Reacciones de adición a alquinos 385  
 9.10 Reacciones de oxidación de alquinos 394  
**Estrategias para resolver problemas: Síntesis en varias etapas** 396  
 Resumen: Reacciones de alquinos 397  
 Glosario del Capítulo 9 400  
 Problemas 401



## Capítulo 10

### Estructura y síntesis de alcoholes 405

- 10.1 Introducción 405  
 10.2 Estructura y clasificación de los alcoholes 405  
 10.3 Nomenclatura de los alcoholes y fenoles 407  
 10.4 Propiedades físicas de los alcoholes 411  
 10.5 Importancia comercial de los alcoholes 413  
 10.6 Acidez de los alcoholes y fenoles 415  
 10.7 Síntesis de alcoholes: introducción y revisión 418  
 Resumen: Síntesis previas de alcoholes 418  
 10.8 Reactivos organometálicos utilizados para la síntesis de alcoholes 420  
 10.9 Adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos 422  
**MECANISMO CLAVE: Reacciones de Grignard** 423  
 Resumen: Reacciones de Grignard 429  
 10.10 Reacciones secundarias de compuestos organometálicos: reducción de haluros de alquilo 430  
 10.11 Reducción del grupo carbonilo: síntesis de alcoholes primarios y secundarios 432  
 Resumen: Reacciones de  $\text{LiAlH}_4$  y  $\text{NaBH}_4$  434  
 Resumen: Síntesis de alcoholes 435  
 10.12 Tioles (mercaptanos) 437  
 Glosario del Capítulo 10 440  
 Problemas 441



mapa de potencial  
electrostático del metililitio

## Capítulo 11

### Reacciones de alcoholes 445

- 11.1 Estados de oxidación de los alcoholes y de los grupos funcionales relacionados 445  
 11.2 Oxidación de alcoholes 447  
 11.3 Métodos adicionales de oxidación de alcoholes 450

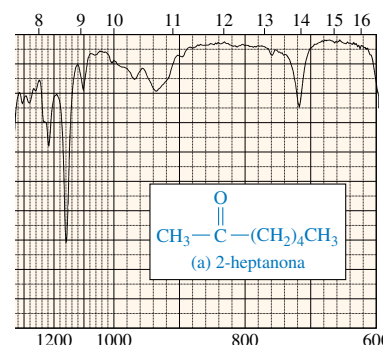
- 11.4 Oxidación biológica de alcoholes 452
- 11.5 Los alcoholes como nucleófilos y electrófilos: formación de tosilatos 454  
Resumen: Reacciones  $S_N2$  de tosilatos 456
- 11.6 Reducción de alcoholes 457
- 11.7 Reacciones de alcoholes con haluros de hidrógeno 457
- 11.8 Reacciones de alcoholes con haluros de fósforo 461
- 11.9 Reacciones de alcoholes con cloruro de tionilo 463
- 11.10 Reacciones de deshidratación de alcoholes 464  
**Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 468**
- 11.11 Reacciones características de los dioles 472
- 11.12 Esterificación de alcoholes 474
- 11.13 Ésteres de ácidos inorgánicos 475
- 11.14 Reacciones de los alcóxidos 477  
**MECANISMO CLAVE: Síntesis de Williamson de éteres 478**  
**Estrategias para resolver problemas: Síntesis en varias etapas 479**  
Resumen: Reacciones de alcoholes 482  
Glosario del Capítulo 11 485  
Problemas 486



## Capítulo 12

### Espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas 490

- 12.1 Introducción 490
- 12.2 El espectro electromagnético 491
- 12.3 La región del infrarrojo 492
- 12.4 Vibraciones moleculares 493
- 12.5 Vibraciones activas e inactivas en el IR 495
- 12.6 Registro del espectro infrarrojo 496
- 12.7 Espectroscopía infrarroja de los hidrocarburos 499
- 12.8 Absorciones características de los alcoholes y las aminas 504
- 12.9 Absorciones características de los compuestos carbonílicos 505
- 12.10 Absorciones características de los enlaces C—N 511
- 12.11 Breve resumen de las frecuencias de tensión en el IR 513
- 12.12 Análisis e interpretación de los espectros de IR (problemas resueltos) 514
- 12.13 Introducción a la espectrometría de masas 519
- 12.14 Determinación de la fórmula molecular mediante espectrometría de masas 522
- 12.15 Modelos de fragmentación en la espectrometría de masas 526  
Resumen: Modelos comunes de fragmentación de masas 530  
Glosario del Capítulo 12 531  
Problemas 533

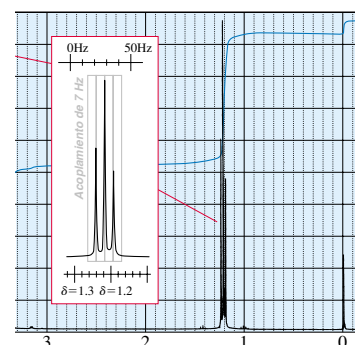


## Capítulo 13

### Espectroscopía de resonancia magnética nuclear 539

- 13.1 Introducción 539
- 13.2 Teoría de la resonancia magnética nuclear 539
- 13.3 Apantallamiento magnético por parte de los electrones 542
- 13.4 El espectrómetro de RMN 544
- 13.5 El desplazamiento químico 545
- 13.6 El número de señales 552
- 13.7 El área de los picos 553
- 13.8 Desdoblamiento espín-espín 556  
**Estrategias para resolver problemas: Representación de un espectro de RMN 561**

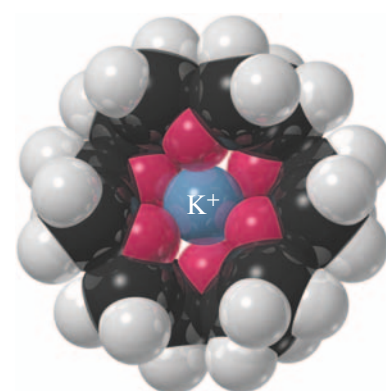
- 13.9 Acoplamiento complejo 565
- 13.10 Protones no equivalentes según la estequímica 568
- 13.11 Dependencia de la variable tiempo en la espectroscopía de RMN 571  
Estrategias para resolver problemas: Interpretación de un espectro de RMN de protón 574
- 13.12 Espectroscopía de RMN de carbono-13 579
- 13.13 Interpretación de un espectro de RMN de carbono 584
- 13.14 Imágenes mediante resonancia magnética nuclear 587  
Estrategias para resolver problemas: Problemas de espectroscopía 588
- Glosario del Capítulo 13 592
- Problemas 593



## Capítulo 14

### Éteres, epóxidos y sulfuros 600

- 14.1 Introducción 600
- 14.2 Propiedades físicas de los éteres 600
- 14.3 Nomenclatura de los éteres 605
- 14.4 Espectroscopía de los éteres 608
- 14.5 La síntesis de Williamson de éteres 610
- 14.6 Síntesis de éteres mediante alcoximercuriación-desmercuriación 612
- 14.7 Síntesis industrial: deshidratación bimolecular de alcoholes 612  
Resumen: Síntesis de éteres 613
- 14.8 Ruptura de éteres con HBr y HI 613
- 14.9 Autooxidación de éteres 615  
Resumen: Reacciones de éteres 616
- 14.10 Sulfuros (tioéteres) 616
- 14.11 Síntesis de epóxidos 619  
Resumen: Síntesis de epóxidos 622
- 14.12 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos 622
- 14.13 Apertura de epóxidos catalizada por bases 625
- 14.14 Orientación en la apertura de epóxidos 627
- 14.15 Reacciones de epóxidos con reactivos de Grignard y compuestos organolíticos 629
- 14.16 Resinas epoxi: el advenimiento de los pegamentos modernos 629  
Resumen: Reacciones de epóxidos 631
- Glosario del Capítulo 14 632
- Problemas 634



éter 18-corona-6  
solvatando el  $K^+$

## Capítulo 15

### Sistemas conjugados, simetría orbital y espectroscopía ultravioleta 638

- 15.1 Introducción 638
- 15.2 Estabilidad de los dienos 638
- 15.3 Los sistemas conjugados según la teoría de orbitales moleculares 640
- 15.4 Los cationes alílicos 644
- 15.5 Adición 1,2 y 1,4 a dienos conjugados 645
- 15.6 Control cinético frente a control termodinámico en la adición de HBr a 1,3-butadieno 647
- 15.7 Radicales alílicos 649
- 15.8 Los orbitales moleculares del sistema alílico 651
- 15.9 Configuraciones electrónicas del radical, del catión y del anión alilo 652
- 15.10 Reacciones de sustitución  $S_N2$  de haluros de alilo y de tosilatos 654
- 15.11 La reacción de Diels-Alder 655





**MECANISMO CLAVE: La reacción de Diels-Alder 656**

- 15.12 La reacción de Diels-Alder como ejemplo de una reacción pericíclica 663
- 15.13 Espectroscopía de absorción ultravioleta 666
- Glosario del Capítulo 15 672
- Problemas 675

## Capítulo 16

### Compuestos aromáticos 679

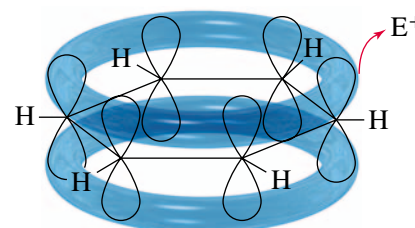
- 16.1 Introducción: el descubrimiento del benceno 679
- 16.2 Estructura y propiedades del benceno 679
- 16.3 Los orbitales moleculares del benceno 684
- 16.4 El ciclobutadieno según la teoría de orbitales moleculares 686
- 16.5 Compuestos aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos 688
- 16.6 La regla de Hückel 689
- 16.7 Derivación de la regla de Hückel de la teoría de orbitales moleculares 691
- 16.8 Iones aromáticos 692
- 16.9 Compuestos aromáticos heterocíclicos 697
- 16.10 Hidrocarburos aromáticos polinucleares 702
- 16.11 Alótropos aromáticos del carbono 704
- 16.12 Compuestos heterocíclicos fusionados 706
- 16.13 Nomenclatura de los derivados del benceno 707
- 16.14 Propiedades físicas del benceno y de sus derivados 709
- 16.15 Espectroscopía de los compuestos aromáticos 710
- Glosario del Capítulo 16 713
- Problemas 715



## Capítulo 17

### Reacciones de compuestos aromáticos 722

- 17.1 Sustitución electrofílica aromática 722
- MECANISMO CLAVE: Sustitución electrofílica aromática 723**
- 17.2 Halogenación del benceno 723
- 17.3 Nitración del benceno 726
- 17.4 Sulfonación del benceno 726
- 17.5 Nitración del tolueno: efecto de la sustitución con grupos alquilo 728
- 17.6 Sustituyentes activadores *orto* y *para*-orientadores 730
- Resumen: Activadores *orto* y *para*-orientadores 733
- 17.7 Sustituyentes desactivadores *meta*-orientadores 734
- Resumen: Desactivadores *meta*-orientadores 737
- 17.8 Sustituyentes halogenados: desactivadores, pero *orto*, *para*-orientadores 737
- Resumen: Efectos orientadores de los sustituyentes 739
- 17.9 Efecto de múltiples sustituyentes sobre la sustitución electrofílica aromática 739
- 17.10 Alquilación de Friedel-Crafts 742
- 17.11 Acilación de Friedel-Crafts 746
- Resumen: Comparación de la alquilación y acilación de Friedel-Crafts 748
- 17.12 Sustitución nucleofílica aromática 750
- 17.13 Reacciones de adición de los derivados del benceno 754
- 17.14 Reacciones de las cadenas laterales de los derivados del benceno 757
- 17.15 Reacciones de los fenoles 761
- Resumen: Reacciones de los compuestos aromáticos 764
- Glosario del Capítulo 17 767
- Problemas 769



## Capítulo 18

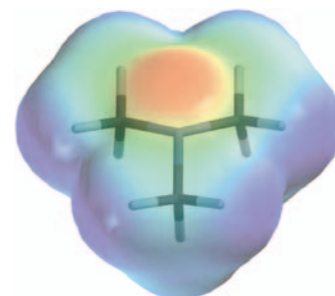
### Cetonas y aldehídos 774

- 18.1 Compuestos carbonílicos 774
- 18.2 Estructura del grupo carbonilo 775
- 18.3 Nomenclatura de cetonas y aldehídos 775
- 18.4 Propiedades físicas de cetonas y aldehídos 778
- 18.5 Espectroscopía de cetonas y aldehídos 780
- 18.6 Importancia industrial de cetonas y aldehídos 787
- 18.7 Revisión de la síntesis de cetonas y aldehídos 787
- 18.8 Síntesis de cetonas y aldehídos a partir de 1,3-ditianos 791
- 18.9 Síntesis de cetonas a partir de ácidos carboxílicos 792
- 18.10 Síntesis de cetonas a partir de nitrilos 793
- 18.11 Síntesis de aldehídos y cetonas a partir de cloruros de ácido 793  
Resumen: Síntesis de cetonas y aldehídos 795
- 18.12 Reacciones de cetonas y aldehídos: adición nucleofílica 797  
**MECANISMO CLAVE: Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 800**
- 18.13 La reacción de Wittig 800
- 18.14 Hidratación de cetonas y aldehídos 804
- 18.15 Formación de cianohidrinas 806
- 18.16 Formación de iminas 807  
**MECANISMO CLAVE: Formación de iminas 808**
- 18.17 Condensaciones con hidroxilamina e hidrazinas 810  
Resumen: Condensación de aminas con cetonas y aldehídos 811
- 18.18 Formación de acetales 811  
**MECANISMO CLAVE: Formación de acetales 812**  
**Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 815**
- 18.19 El uso de acetales como grupos protectores 817
- 18.20 Oxidación de aldehídos 818
- 18.21 Otras reducciones de cetonas y aldehídos 819  
Resumen: Reacciones de cetonas y aldehídos 821  
Glosario del Capítulo 18 824  
Problemas 827

## Capítulo 19

### Aminas 836

- 19.1 Introducción 836
- 19.2 Nomenclatura de las aminas 837
- 19.3 Estructura de las aminas 839
- 19.4 Propiedades físicas de las aminas 841
- 19.5 Basicidad de las aminas 842
- 19.6 Efectos sobre la basicidad de las aminas 844
- 19.7 Sales de amonio 846
- 19.8 Sales de amonio y catalizadores de transferencia de fase 848
- 19.9 Espectroscopía de las aminas 849
- 19.10 Reacciones de las aminas con cetonas y aldehídos (revisión) 854
- 19.11 Sustitución aromática en arilaminas y piridina (revisión) 854
- 19.12 Alquilación de aminas con haluros de alquilo 858
- 19.13 Acilación de aminas con cloruros de ácido 859
- 19.14 Formación de sulfonamidas 861
- 19.15 Aminas como grupos salientes: la eliminación de Hofmann 862
- 19.16 Oxidación de aminas. La eliminación de Cope 865



mapa de potencial electrostático de la trimetilamina

- 19.17 Reacciones de aminas con ácido nitroso 868
- 19.18 Reacciones de las sales de diazonio aromáticas 870
- Resumen: Reacciones de las aminas 874
- 19.19 Síntesis de aminas 877
- Resumen: Síntesis de aminas 887
- Glosario del Capítulo 19 890
- Problemas 892

---

## Capítulo 20

### Ácidos carboxílicos 900

- 20.1 Introducción 900
- 20.2 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos 900
- 20.3 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos 904
- 20.4 Acidez de los ácidos carboxílicos 906
- 20.5 Sales de ácidos carboxílicos 909
- 20.6 Fuentes comerciales de los ácidos carboxílicos 912
- 20.7 Espectroscopía de los ácidos carboxílicos 913
- 20.8 Síntesis de los ácidos carboxílicos 918
- Resumen: Síntesis de los ácidos carboxílicos 920
- 20.9 Reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados. Sustitución nucleofílica en el grupo acilo 921
- 20.10 Condensación de los ácidos con los alcoholes: la esterificación de Fischer 922
- MECANISMO CLAVE: Esterificación de Fischer 923**
- 20.11 Síntesis y aplicaciones de los cloruros de ácido 925
- 20.12 Esterificación con diazometano 928
- 20.13 Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas 928
- 20.14 Reducción de los ácidos carboxílicos 929
- 20.15 Alquilación de los ácidos carboxílicos para obtener cetonas 931
- Resumen: Reacciones de los ácidos carboxílicos 931
- Glosario del Capítulo 20 933
- Problemas 934

---

## Capítulo 21

### Derivados de los ácidos carboxílicos 940

- 21.1 Introducción 940
- 21.2 Estructura y nomenclatura de los derivados de ácido 941
- 21.3 Propiedades físicas de los derivados de ácidos carboxílicos 947
- 21.4 Espectroscopía de los derivados de ácidos carboxílicos 950
- 21.5 Interconversión entre los derivados de ácidos mediante sustitución nucleofílica en el grupo acilo 957
- MECANISMO CLAVE: Mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo 957**
- 21.6 Sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácidos 964
- Estrategias para resolver problemas: Propuestas de mecanismos de reacción 965**
- 21.7 Hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos 968
- 21.8 Reducción de los derivados de ácidos 972
- 21.9 Reacciones de los derivados de ácidos con reactivos organometálicos 975
- 21.10 Resumen de la química de los cloruros de ácido 976
- 21.11 Resumen de la química de los anhídridos de ácido 978
- 21.12 Resumen de la química de los ésteres 981
- 21.13 Resumen de la química de las amidas 984
- 21.14 Resumen de la química de los nitrilos 987
- 21.15 Tioésteres 988



- 21.16 Ésteres y amidas del ácido carbónico 990
- Glosario del Capítulo 21 992
- Problemas 994

## Capítulo 22

### Sustituciones en alfa, y condensaciones de enoles y de iones enolato 1003

- 22.1 Introducción 1003
- 22.2 Enoles e iones enolato 1004
- 22.3 Halogenación en alfa de cetonas 1007
- 22.4 Bromación en alfa de ácidos: la reacción de HVZ (Hell-Volhard-Zelinsky) 1012
- 22.5 Alquilación de iones enolato 1013
- 22.6 Formación y alquilación de enaminas 1015
- 22.7 Condensación aldólica de cetonas y aldehídos 1017
- MECANISMO CLAVE: Condensación aldólica catalizada por una base 1018**
- 22.8 Deshidratación de aldoles 1020
- MECANISMO CLAVE: Deshidratación de un aldol 1021**
- 22.9 Condensaciones aldólicas cruzadas 1021
- Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 1022**
- 22.10 Ciclaciones aldólicas 1025
- 22.11 Diseño de síntesis utilizando condensaciones aldólicas 1026
- 22.12 La condensación de Claisen de ésteres 1027
- MECANISMO CLAVE: Condensación de Claisen 1028**
- 22.13 La condensación de Dieckmann: un tipo de ciclación de Claisen 1031
- 22.14 Condensaciones de Claisen cruzadas 1031
- 22.15 Síntesis empleando compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos 1034
- 22.16 La síntesis malónica 1036
- 22.17 La síntesis acetilacética 1039
- 22.18 Adiciones conjugadas: la reacción de Michael 1042
- MECANISMO CLAVE: Adiciones 1,2 y 1,4 1043**
- 22.19 La anillación de Robinson 1046
- Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 1047**
- Resumen: Adiciones y condensaciones de enolatos 1049
- Glosario del Capítulo 22 1051
- Problemas 1052



## Capítulo 23

### Carbohidratos y ácidos nucleicos 1057

- 23.1 Introducción 1057
- 23.2 Clasificación de los hidratos de carbono 1058
- 23.3 Monosacáridos 1059
- 23.4 Diastereómeros *eritro* y *treo* 1062
- 23.5 Epímeros 1063
- 23.6 Estructura cíclica de los monosacáridos 1064
- 23.7 Anómeros de los monosacáridos. Mutarrotación 1068
- 23.8 Reacciones de los monosacáridos: reacciones secundarias en medio básico 1070
- 23.9 Reducción de los monosacáridos 1072
- 23.10 Oxidación de los monosacáridos. Los azúcares reductores 1073
- 23.11 Los azúcares no reductores: formación de glicósidos 1075
- 23.12 Formación de éteres y ésteres 1078
- 23.13 Reacciones con fenilhidrazina: formación de osazonas 1080
- 23.14 Acortamiento de la cadena: degradación de Ruff 1081

- 23.15 Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer 1081  
Resumen: Reacciones de los azúcares 1083
- 23.16 La prueba de Fischer de la configuración de la glucosa 1085
- 23.17 Determinación del tamaño del anillo. Escisión de azúcares con ácido peryódico 1088
- 23.18 Disacáridos 1090
- 23.19 Polisacáridos 1095
- 23.20 Ácidos nucleicos: introducción 1098
- 23.21 Ribonucleósidos y ribonucleótidos 1100
- 23.22 La estructura del ácido ribonucleico 1102
- 23.23 La desoxirribosa y la estructura del ácido desoxirribonucleico 1102
- 23.24 Funciones adicionales de los nucleótidos 1106  
Glosario del Capítulo 23 1108  
Problemas 1111

---

## Capítulo 24

### Aminoácidos, péptidos y proteínas 1114

- 24.1 Introducción 1114
- 24.2 Estructura y estereoquímica de los  $\alpha$ -aminoácidos 1115
- 24.3 Propiedades ácido-base de los aminoácidos 1119
- 24.4 Puntos isoeléctricos y electroforesis 1121
- 24.5 Síntesis de aminoácidos 1123  
Resumen: Síntesis de aminoácidos 1127
- 24.6 Resolución de los aminoácidos 1128
- 24.7 Reacciones de los aminoácidos 1129  
Resumen: Reacciones de aminoácidos 1131
- 24.8 Estructura y nomenclatura de péptidos y proteínas 1132
- 24.9 Determinación de la estructura de los péptidos 1136
- 24.10 Síntesis de péptidos en solución 1142
- 24.11 Síntesis de péptidos en fase sólida 1145
- 24.12 Clasificación de las proteínas 1151
- 24.13 Niveles de la estructura de las proteínas 1151
- 24.14 Desnaturalización de las proteínas 1154  
Glosario del Capítulo 24 1156  
Problemas 1158

---

## Capítulo 25

### Lípidos 1162

- 25.1 Introducción 1162
- 25.2 Ceras 1162
- 25.3 Triglicéridos 1163
- 25.4 Saponificación de grasas y aceites. Jabones y detergentes 1166
- 25.5 Fosfolípidos 1170
- 25.6 Esteroides 1171
- 25.7 Prostaglandinas 1174
- 25.8 Terpenos 1175  
Glosario del Capítulo 25 1179  
Problemas 1180



---

## Capítulo 26

### Polímeros sintéticos 1182

- 26.1 Introducción 1182
- 26.2 Polímeros de adición 1183
- 26.3 Estereoquímica de los polímeros 1189
- 26.4 Control estereoquímico de la polimerización. Catalizadores de Ziegler-Natta 1190
- 26.5 Gomas naturales y sintéticas 1190
- 26.6 Copolímeros de dos o más monómeros 1192
- 26.7 Condensación de polímeros 1192
- 26.8 Estructura y propiedades de los polímeros 1196
- Glosario del Capítulo 26 1198
- Problemas 1200

---

## Apéndices

- 1A Posiciones de absorción de protones en RMN, en varios entornos estructurales 1204
- 1B Constantes de acoplamiento espín-espín 1205
- 1C Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  en los compuestos orgánicos 1205
- 2A Grupos de frecuencias características en el infrarrojo 1206
- 2B Absorciones en el infrarrojo características de los grupos funcionales 1209
- 3 Las reglas de Woodward-Fieser para predecir los espectros del ultravioleta-visible 1211
- 4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos 1215
- 4B Sugerencias para desarrollar síntesis de varios pasos 1218
- 5 Valores de  $\text{p}K_{\text{a}}$  de compuestos representativos 1219

---

## Esquemas de Mecanismos y Mecanismos clave

- CAPÍTULO 4 Halogenación vía radicales libres 127
- CAPÍTULO 6 Bromación alílica 221
  - La reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  225
  - Inversión de la configuración en las reacciones  $\text{S}_{\text{N}}2$  237
  - La reacción  $\text{S}_{\text{N}}1$  239
  - Racemización en las reacciones  $\text{S}_{\text{N}}1$  242
  - Transposición de hidruro en las reacciones  $\text{S}_{\text{N}}1$  244
  - Transposición de metilo en la reacción  $\text{S}_{\text{N}}1$  245
  - La reacción  $\text{E}1$  248
  - Reordenamientos en la reacción  $\text{E}1$  250
  - La reacción  $\text{E}2$  252
- CAPÍTULO 7 Deshidrohalogenación a través del mecanismo  $\text{E}2$  291
  - Estereoquímica de la reacción  $\text{E}2$  293
  - Dibromación  $\text{E}2$  en la formación de un dibromuro vecinal 297
  - Deshidratación de un alcohol catalizada por un ácido 300
- CAPÍTULO 8 Adición electrofílica a alquenos 315
  - Adición iónica de  $\text{HBr}$  a un alqueno 316
  - Adición radicalaria de  $\text{HBr}$  a un alqueno 319
  - Hidratación de un alqueno catalizada por ácidos 323

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
|             | Oximercuriación de un alqueno   | 325 |
|             | Hidroboración de un alqueno   | 329 |
|             | Oxidación de un trialquilborano   | 332 |
|             | Adición de halógenos a alquenos   | 339 |
|             | Formación de halohidrinas   | 341 |
|             | Epoxidación de alquenos   | 344 |
|             | Apertura de epóxidos catalizada por ácidos                              | 345 |
| CAPÍTULO 9  | Reducción de un alquino con un metal en amoniaco líquido                | 388 |
|             | Tautomería ceto-enólica catalizada por ácidos                           | 392 |
| CAPÍTULO 10 | Reacciones de Grignard  | 423 |
|             | Reducción de un grupo carbonilo con hidruros                            | 432 |
| CAPÍTULO 11 | Reacción de un alcohol terciario con HBr ( $S_N1$ )                     | 458 |
|             | Reacción de un alcohol primario con HBr ( $S_N2$ )                      | 458 |
|             | Reacción de alcoholes con $PBr_3$                                       | 462 |
|             | Revisión: Deshidratación de un alcohol catalizada por un ácido          | 464 |
|             | La transposición pinacolínica   | 472 |
|             | La síntesis de Williamson de éteres                                     | 478 |
| CAPÍTULO 14 | Ruptura de un éter con HBr  | 614 |
|             | Apertura de un epóxido catalizada por ácidos                            | 622 |
|             | Apertura de un epóxido catalizada por ácidos en una solución alcohólica | 623 |
|             | Apertura de un epóxido catalizada por bases                             | 626 |
| CAPÍTULO 15 | Adición 1,2 y 1,4 a dienos conjugados                                   | 646 |
|             | Bromación alílica radicalaria   | 649 |
|             | La reacción de Diels-Alder  | 656 |
| CAPÍTULO 17 | Sustitución electrofílica aromática                                     | 723 |
|             | Bromación de benceno  | 723 |
|             | Nitración de benceno  | 726 |
|             | Sulfonación de benceno  | 727 |
|             | Alquilación de Friedel-Crafts   | 743 |
|             | Acilación de Friedel-Crafts   | 747 |
|             | Sustitución nucleofílica aromática (adición-eliminación)                | 751 |
|             | Sustitución nucleofílica aromática                                      | 753 |
|             | La reducción de Birch   | 756 |
| CAPÍTULO 18 | Adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo                              | 800 |
|             | La reacción de Wittig   | 802 |
|             | Hidratación de cetonas y aldehídos                                      | 804 |
|             | Formación de cianohidrinas  | 806 |
|             | Formación de iminas   | 808 |
|             | Formación de acetales   | 812 |
|             | Reducción de Wolff-Kishner  | 821 |
| CAPÍTULO 19 | Sustitución electrofílica aromática de la piridina                      | 856 |
|             | Sustitución nucleofílica aromática de la piridina                       | 857 |
|             | Acilación de una amina con un cloruro de ácido                          | 859 |
|             | Eliminación de Hofmann  | 863 |
|             | Eliminación de Cope de un óxido de amina                                | 867 |
|             | Diazoación de una amina   | 868 |
|             | Transposición de Hofmann  | 886 |
| CAPÍTULO 20 | Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo de un éster               | 922 |
|             | Esterificación de Fischer   | 923 |
|             | Esterificación con diazometano  | 928 |

|             |   |      |
|-------------|---|------|
| CAPÍTULO 21 | Mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo | 957  |
|             | Transformación de un cloruro de ácido en un anhídrido                             | 959  |
|             | Transformación de un cloruro de ácido en un éster                                 | 960  |
|             | Transformación de un cloruro de ácido en una amida                                | 960  |
|             | Transformación de un anhídrido de ácido en un éster                               | 961  |
|             | Transformación de un anhídrido de ácido en una amida                              | 961  |
|             | Transformación de un éster en una amida (amonólisis de un éster)                  | 962  |
|             | Transesterificación   | 967  |
|             | Saponificación de un éster  | 968  |
|             | Hidrólisis de una amida en medio básico   | 970  |
|             | Hidrólisis de una amida en medio ácido  | 971  |
|             | Hidrólisis catalizada por una base de un nitrilo                                  | 972  |
|             | Reducción de un éster por un hidruro  | 973  |
|             | Reacción de un éster con dos moles de un reactivo de Grignard                     | 975  |
| CAPÍTULO 22 | Sustitución en alfa   | 1003 |
|             | Adición de un enolato a cetonas y aldehídos (condensación)                        | 1003 |
|             | Sustitución de un enolato en un éster (condensación)                              | 1004 |
|             | Tautomería ceto-enólica catalizada por una base                                   | 1004 |
|             | Tautomería ceto-enólica catalizada por un ácido                                   | 1005 |
|             | Halogenación promovida por una base   | 1008 |
|             | Pasos finales de la reacción del haloformo  | 1009 |
|             | Halogenación catalizada por un ácido  | 1011 |
|             | Condensación aldólica catalizada por una base                                     | 1018 |
|             | Condensación aldólica catalizada por un ácido                                     | 1020 |
|             | Deshidratación de un aldol  | 1021 |
|             | Condensación de Claisen   | 1028 |
|             | Adiciones 1,2 y 1,4   | 1043 |
| CAPÍTULO 23 | Formación de un hemiacetal cíclico  | 1064 |
|             | Epimerización de la glucosa catalizada por una base                               | 1071 |
|             | Reordenamientos enodiol catalizados por una base                                  | 1072 |
| CAPÍTULO 26 | Polimerización radicalaria  | 1185 |
|             | Polimerización catiónica  | 1186 |
|             | Polimerización aniónica   | 1188 |

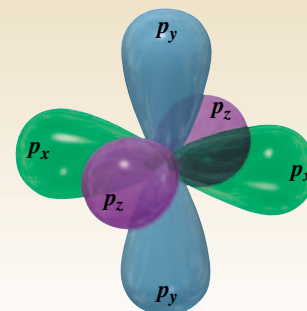
**Soluciones de los problemas seleccionados A1**

**Créditos de las fotografías CF1**

**Índice I1**

# CAPÍTULO 1

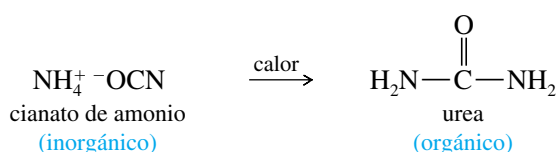
## Introducción y revisión



La definición moderna de **química orgánica** es la *química de los compuestos de carbono*. ¿Qué tiene de especial el carbono que hay una rama de la química que se dedica a él? Al contrario que otros elementos, el carbono forma enlaces fuertes con otros átomos de carbono y con una gran variedad de otros elementos. Las cadenas y anillos de átomos de carbono son tan variadas que se puede formar una variedad interminable de moléculas. Esta diversidad de los compuestos de carbono es la base para la vida en la Tierra. Los seres vivos están formados de compuestos orgánicos complejos con funciones estructurales, químicas o genéticas.

El término **orgánico** literalmente significa «derivado de los organismos vivos». Originalmente, la ciencia de la química orgánica era el estudio de los compuestos que se extraían de los organismos vivos o productos naturales. Compuestos tales como azúcar, urea, levadura, ceras y aceites vegetales eran considerados «orgánicos» y se aceptó el **Vitalismo** como teoría que explicaba su origen: la creencia en que los productos naturales necesitaban una «fuerza vital» para ser creados. Por tanto, la química orgánica era el estudio de los compuestos que tenían esa fuerza vital. La química inorgánica era el estudio de los gases, rocas, minerales y de los compuestos que se podían obtener a partir de ellos.

En el siglo XIX, la experimentación demostró que los compuestos orgánicos se podían sintetizar a partir de compuestos inorgánicos. En 1828, el químico alemán Friedrich Wöhler convirtió el cianato de amonio, obtenido a partir de amoníaco y ácido ciánico, en urea simplemente calentando el cianato en ausencia de oxígeno.



La urea también proviene de los seres vivos y se creía que contenía la fuerza vital, a pesar de que el cianato de amonio es inorgánico y por tanto, según aquella creencia, no poseía la fuerza vital. Algunos químicos sostenían que esa fuerza vital provenía de las manos de Wöhler, pero la mayoría reconocieron la posibilidad de sintetizar compuestos orgánicos a partir de compuestos inorgánicos. También se llevaron a cabo otras síntesis, por lo que la teoría de la fuerza vital se descartó.

Desde que el Vitalismo se descartó a comienzos del siglo XIX, se podría pensar que esta idea habría ya desaparecido, pero estaríamos equivocados, ya que el Vitalismo hoy forma parte de la mentalidad de las personas que creen que los productos «naturales» (derivados de las plantas) son diferentes y más saludables que aquellos compuestos exactamente iguales, «artificiales», que han sido sintetizados.

Como químicos, sabemos que los compuestos derivados de las plantas y los compuestos sintetizados son idénticos. La única diferencia es el contenido en  $^{14}\text{C}$ : los compuestos sintetizados a partir de derivados del petróleo tienen menor contenido del isótopo radioactivo  $^{14}\text{C}$ ,

### 1.1

## Los orígenes de la química orgánica



El corazón artificial Jarvik 7 está compuesto en gran parte de materiales orgánicos sintéticos.



ya que este isótopo ha ido desapareciendo con el tiempo. Los compuestos derivados de las plantas, al haber sido sintetizados recientemente a partir del  $\text{CO}_2$  del aire, tienen un contenido más elevado en  $^{14}\text{C}$ . Algunos suministradores importantes de productos químicos dan los análisis de los isótopos para confirmar que los «productos naturales» que distribuyen tienen mayor contenido en  $^{14}\text{C}$  y son derivados de las plantas. Estos sofisticados análisis dan un aspecto de alta tecnología al Vitalismo del siglo XXI.

A pesar de que los compuestos orgánicos no necesitan una fuerza vital, todavía se diferencian de los compuestos inorgánicos. La característica que distingue a los compuestos orgánicos es que *todos* contienen uno o más átomos de carbono. Pero no todos los compuestos que contienen carbono son orgánicos, sustancias tales como: diamante, grafito, dióxido de carbono, cianato de amonio y carbonato de sodio son compuestos derivados de minerales, y tienen propiedades características de los compuestos inorgánicos. No obstante, la mayoría de los millones de compuestos que contienen carbono se clasifican como orgánicos.

Nosotros mismos estamos compuestos en gran parte por moléculas orgánicas y nos alimentamos de compuestos orgánicos. Las proteínas de nuestra piel, los lípidos de las membranas de nuestras células, el glucógeno de nuestro hígado y el DNA del núcleo de nuestras células son compuestos orgánicos. Nuestros cuerpos también están regulados y son defendidos por compuestos orgánicos complejos.

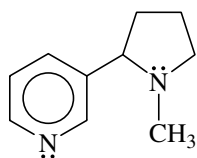
Los químicos han aprendido a diseñar y sintetizar muchas de estas moléculas complejas. Los productos sintéticos se utilizan como productos farmacéuticos, plásticos, pesticidas, pinturas y fibras. La mayoría de los avances más importantes en medicina se debe actualmente a los avances en química orgánica. Así, se sintetizan nuevos productos farmacéuticos para combatir enfermedades y se obtienen nuevos polímeros para elaborar dispositivos ortopédicos con los que sustituir órganos dañados. La química orgánica ha cerrado el ciclo, comenzó con el estudio de los compuestos derivados de «órganos» y ahora nos proporciona los productos farmacéuticos y materiales que necesitamos para salvar o reemplazar esos órganos.

Uno de los efectos de la nicotina es incrementar la concentración de una sustancia química en el sistema de estímulos cerebrales. La liberación de esta sustancia química hace que los fumadores se sientan bien y refuerza la necesidad de fumar.

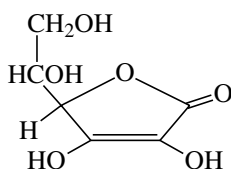
Una de las razones por las que los químicos sintetizan derivados de compuestos orgánicos complejos como la morfina es descubrir nuevas sustancias que mantengan sus propiedades útiles (analgésia) pero no las propiedades indeseables (adicción).



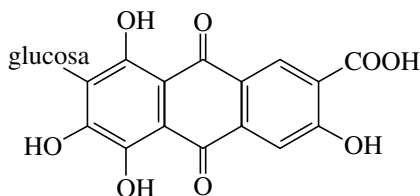
nicotina



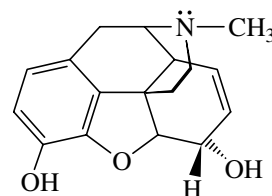
vitamina C



carmín



morfina



A continuación daré cuatro ejemplos de compuestos orgánicos aislados de organismos vivos: el tabaco contiene nicotina, un alcaloide que crea adicción; los escaramujos contienen vitamina C, esencial para prevenir el escorbuto; el carmín proviene de las cochinillas, insectos que suelen estar en las chumberas, y las adormideras contienen morfina, sustancia que mitiga el dolor pero provoca adicción.

Antes de comenzar el estudio de la química orgánica, se han de revisar algunos principios básicos. Muchos de los conceptos de estructura atómica y molecular son cruciales para entender la estructura y el enlace de los compuestos orgánicos.

### 1.2A Estructura del átomo

Los átomos están formados por protones, neutrones y electrones. Los protones están cargados positivamente y se encuentran, junto con los neutrones (sin carga), en el núcleo. Los electrones contienen una carga negativa de la misma magnitud que la carga positiva de los protones y se encuentran en el espacio que rodea al núcleo (Figura 1.1). Los protones y los neutrones tienen una masa parecida, aproximadamente unas 1800 veces la masa de un electrón. A pesar de que prácticamente toda la masa del átomo está concentrada en el núcleo, son los electrones los que participan en los enlaces químicos y en las reacciones.

Cada elemento se caracteriza por el número de protones que tiene en el núcleo (número atómico). El número de neutrones normalmente es parecido al número de protones, pero este número de neutrones puede variar. Los átomos que tienen el mismo número de protones pero diferente número de neutrones se llaman **isótopos**. Por ejemplo, el átomo de carbono más común es el que tiene seis protones y seis neutrones en el núcleo; su número másico (suma de protones y de neutrones) es 12, por lo que lo escribimos con el símbolo  $^{12}\text{C}$ . Aproximadamente el 1% de los átomos de carbono tienen 7 neutrones y su número másico es 13, simbolizado por  $^{13}\text{C}$ . Una fracción muy pequeña de átomos de carbono tiene ocho neutrones, por lo que su número másico es 14. El  $^{14}\text{C}$  es un isótopo radioactivo, con un periodo de semidesintegración (tiempo que tarda una determinada masa de ese isótopo en desintegrarse y perder la mitad de su masa) de 5 730 años. Este tiempo de desintegración del  $^{14}\text{C}$  se utiliza para determinar la edad de los materiales orgánicos de hasta unos 50 000 años de antigüedad.

### 1.2B Estructura electrónica del átomo

Las propiedades químicas de un elemento se determinan por el número de protones de su núcleo y el correspondiente número de electrones que hay alrededor del núcleo. Los electrones forman enlaces y determinan la estructura de las moléculas resultantes. Debido a que los electrones son muy pequeños y están en movimiento, se comportan simultáneamente como partículas y como ondas.

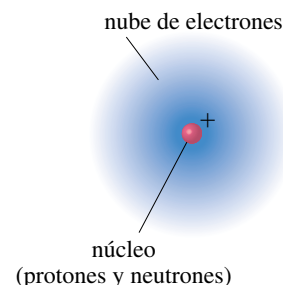
Los electrones que se encuentran moviéndose alrededor del núcleo se encuentran en **orbitales**. El principio de incertidumbre de Heisenberg dice que nunca se puede determinar con exactitud dónde se encuentra el electrón; sin embargo, se puede determinar la **densidad electrónica**, la probabilidad de encontrar al electrón en una determinada zona del orbital. Por tanto, un orbital es un estado de energía permitido para un electrón, con una función de probabilidad asociada que define la distribución de la densidad electrónica en el espacio.

Los orbitales atómicos se agrupan en «capas» o niveles diferentes a distintas distancias del núcleo. Cada capa se identifica por un número cuántico principal  $n$ , siendo  $n = 1$  para la capa de menor energía (la que está más próxima al núcleo). Al aumentar  $n$ , las capas están más alejadas del núcleo, tienen una energía más alta y pueden contener más electrones. La mayoría de los elementos más comunes de los compuestos orgánicos se encuentran en las dos primeras filas (periodos) de la tabla periódica, lo que indica que sus electrones se encuentran en las dos primeras capas de electrones. La primera capa ( $n = 1$ ) puede alojar dos electrones y la segunda capa ( $n = 2$ ) puede alojar ocho.

La primera capa de electrones contiene solamente el orbital  $1s$ . Todos los orbitales  $s$  tienen simetría esférica, lo cual quiere decir que son no direccionales. La densidad electrónica del orbital  $1s$  se representa en la Figura 1.2. Se puede observar que la densidad electrónica es más alta en las proximidades del núcleo y va disminuyendo exponencialmente según va aumentando la distancia al núcleo. Se podría comparar el orbital  $1s$  con una cápsula de algodón, donde la semilla representaría el núcleo. La densidad del algodón es mayor en los lugares próximos a la semilla y su densidad va disminuyendo según se va alejando del núcleo.

La segunda capa de electrones consta de orbitales  $2s$  y  $2p$ . El orbital  $2s$  posee simetría esférica igual que el  $1s$ , pero su densidad electrónica no es una simple función exponencial. El orbital  $2s$  tiene una densidad electrónica más pequeña en las proximidades del

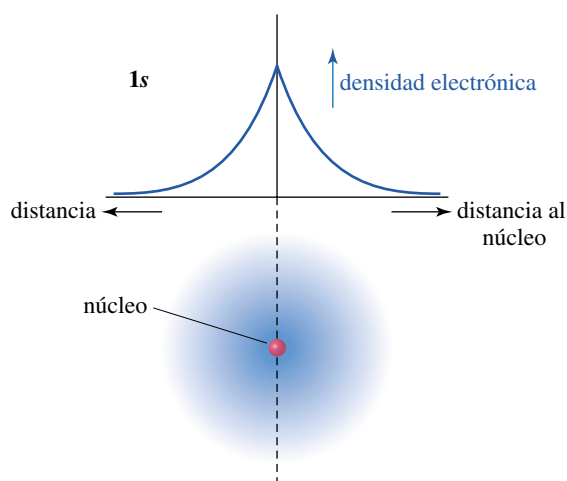
## 1.2 Principios de la estructura atómica



▲ Figura 1.1

El átomo tiene un denso núcleo, cargado positivamente, rodeado de una nube de electrones.



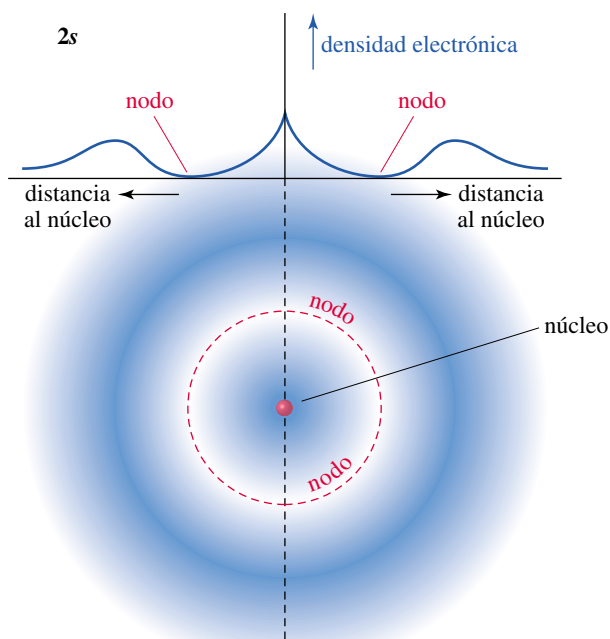


### ► Figura 1.2

Gráfico y diagrama del orbital atómico 1s. La densidad electrónica es más alta cerca del núcleo y disminuye exponencialmente al aumentar la distancia al núcleo en cualquier dirección.

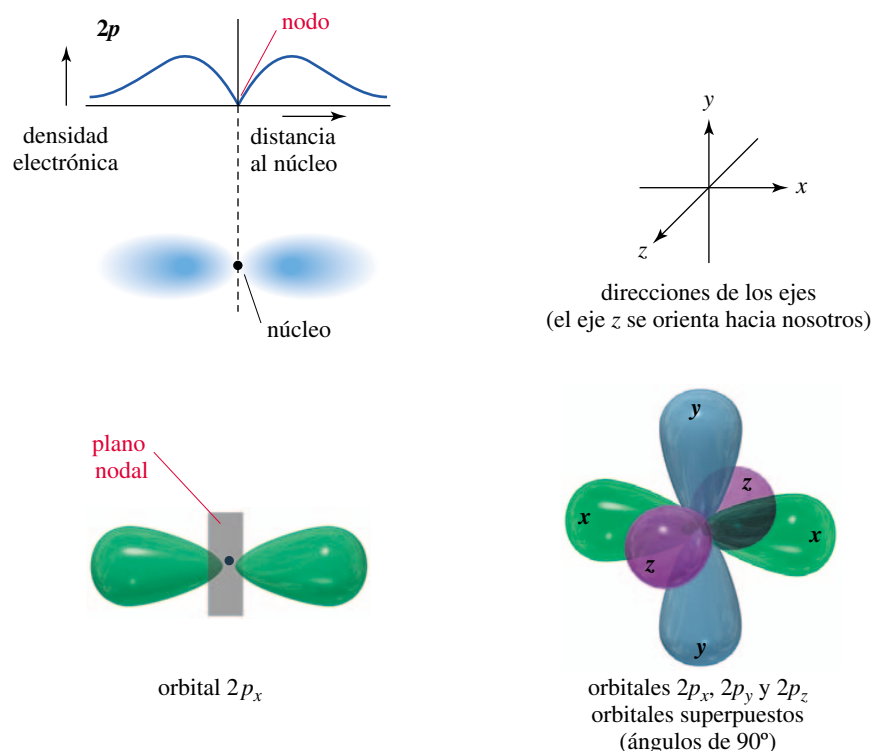
núcleo, ya que la mayor parte de la densidad electrónica está más alejada, más allá de una zona de densidad electrónica nula llamada **nodo**. Como la densidad electrónica del orbital 2s cerca del núcleo es menor que en el caso del orbital 1s, el orbital 2s tiene energía más alta. La Figura 1.3 muestra una representación gráfica del orbital 2s.

Además del orbital 2s, la segunda capa también contiene tres orbitales atómicos 2p, orientados cada uno de ellos en las tres direcciones del espacio. Estos tres orbitales reciben el nombre  $2p_x$ ,  $2p_y$  y  $2p_z$ , según su orientación a lo largo de los ejes  $x$ ,  $y$  o  $z$ . Los orbitales 2p tienen una energía ligeramente superior a la de los orbitales 2s, debido a que la localización media de los electrones en los orbitales 2p se sitúa a una distancia más alejada del núcleo. Cada orbital  $p$  consta de dos lóbulos, uno a cada lado del núcleo, con un **plano nodal** en el núcleo. El plano nodal es una región (plana) del espacio que incluye el núcleo y tiene una densidad electrónica nula. Los tres orbitales 2p únicamente difieren en sus orientaciones espaciales, por lo que tienen la misma energía. Los orbitales que tienen la misma cantidad de energía reciben el nombre de **orbitales degenerados**. La Figura 1.4 muestra las formas de los tres orbitales atómicos 2p degenerados.



### ► Figura 1.3

Los orbitales 2s tienen una pequeña región de densidad electrónica elevada próxima al núcleo, pero la mayor parte de la densidad electrónica está alejada del núcleo, más allá del nodo o región de densidad electrónica cero.



◀ **Figura 1.4**

Orbitales  $2p$ . Hay tres orbitales  $2p$ , orientados unos con respecto a los otros perpendicularmente. Se nombran según su orientación a lo largo del eje  $x$ ,  $y$  o  $z$ .

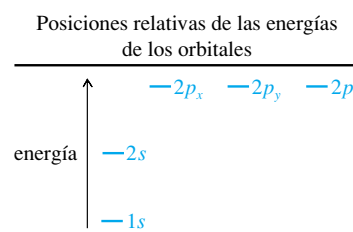
El *principio de exclusión de Pauli* dice que un orbital como máximo puede alojar dos electrones, de forma que sus espines estén apareados. La primera capa (un orbital  $1s$ ) puede alojar dos electrones. La segunda capa (un orbital  $2s$  y tres orbitales  $2p$ ) puede alojar ocho electrones y la tercera capa (un orbital  $3s$ , tres orbitales  $3p$  y cinco orbitales  $3d$ ) puede alojar 18 electrones.

## 1.2C Configuraciones electrónicas de los átomos

*Aufbau* significa «construir» en alemán, y el *principio de aufbau* explica cómo establecer la configuración electrónica de un átomo en su estado fundamental (el de mayor estabilidad). Se comienza con el orbital de energía más baja y se van llenando ordenadamente de menor a mayor energía hasta que se han colocado todos los electrones. La Tabla 1.1 muestra las configuraciones electrónicas en estado fundamental de todos los elementos que forman parte de los dos primeros periodos de la tabla periódica.

**TABLA 1.1** Configuraciones electrónicas de los elementos del primer y segundo periodo

| Elemento | Configuración                    | Electrones de valencia |
|----------|----------------------------------|------------------------|
| H        | $1s^1$                           | 1                      |
| He       | $1s^2$                           | 2                      |
| Li       | $1s^2 2s^1$                      | 1                      |
| Be       | $1s^2 2s^2$                      | 2                      |
| B        | $1s^2 2s^2 2p_x^1$               | 3                      |
| C        | $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1$        | 4                      |
| N        | $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^1$ | 5                      |
| O        | $1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^1 2p_z^1$ | 6                      |
| F        | $1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^2 2p_z^1$ | 7                      |
| Ne       | $1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^2 2p_z^2$ | 8                      |



► **Figura 1.5**

Primeras tres filas de la tabla periódica. La organización de la tabla periódica se debe al alojamiento de los electrones en los orbitales por orden creciente de energía. Para estos elementos representativos, el número de la columna corresponde al número de electrones de valencia.

**El carbonato de litio, una sal de litio, es un antidepresivo que se utiliza para tratar el problema psiquiátrico conocido como manía. La manía está caracterizada por comportamientos tales como alteraciones del humor, sentimientos de grandeza, obsesiones y dificultad para dormir. No se sabe cómo actúa el carbonato de litio cuando estabiliza el humor de este tipo de pacientes.**

Detalle de la tabla periódica

| IA |     |      |     |    |     |      | gases nobles (VIII) |
|----|-----|------|-----|----|-----|------|---------------------|
| H  | IIA | IIIA | IVA | VA | VIA | VIIA | He                  |
| Li | Be  | B    | C   | N  | O   | F    | Ne                  |
| Na | Mg  | Al   | Si  | P  | S   | Cl   | Ar                  |

En la Tabla 1.1 se ilustran dos conceptos adicionales. Los **electrones de valencia** son los electrones que se encuentran en la capa más externa. El carbono tiene cuatro electrones de valencia, el nitrógeno cinco y el oxígeno seis. El helio tiene dos electrones de valencia y el neón tiene ocho, lo que corresponde, respectivamente, a la primera capa de valencia y a la segunda capa de valencia llenas. En general (para los elementos representativos), la columna o número de grupo de la tabla periódica corresponde al número de electrones de valencia (Figura 1.5). El hidrógeno y el litio tienen un electrón de valencia y los dos se encuentran en la primera columna (grupo IA) de la tabla periódica. El carbono tiene cuatro electrones de valencia y está en el grupo IVA de la tabla periódica.

Observad en la Tabla 1.1 que los electrones de valencia tercero y cuarto del carbono no están apareados, ocupan orbitales separados. A pesar de que el principio de exclusión de Pauli dice que dos electrones pueden ocupar el mismo orbital, los electrones se repelen uno a otro, y el apareamiento requiere energía adicional. La **regla de Hund** afirma que cuando hay dos o más orbitales de la misma energía, los electrones preferentemente se alojan en orbitales *diferentes* antes que aparearse en un mismo orbital. El primer electrón  $2p$  (caso del boro) se coloca en un orbital  $2p$ , el segundo (caso del carbono) en un orbital diferente y el tercero (caso del nitrógeno) se coloca en el último orbital  $2p$ . El cuarto, quinto y sexto electrón  $2p$  se aparearán, respectivamente, con los tres primeros electrones.

**PROBLEMA 1.1**

Escriba las configuraciones electrónicas de los elementos de la tercera fila que se muestra en la tabla periódica parcial de la Figura 1.5

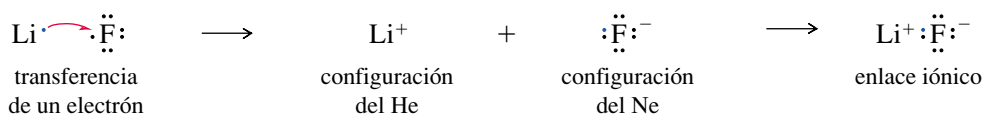
## 1.3

### La formación del enlace: la regla del octeto

En 1915, G. N. Lewis propuso varias teorías nuevas para describir cómo se enlazaban los átomos unos a otros para formar moléculas. Una de esas teorías afirma que una capa llena de electrones es especialmente estable y que *los átomos transfieren o comparten electrones para que de esa forma las capas se llenen de electrones*. Una capa llena de electrones tiene la configuración de un gas noble como el He, Ne o Ar. A este principio se le dio el nombre de la **regla del octeto** porque una capa llena implica ocho electrones de valencia para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica.

**1.3A Enlace iónico**

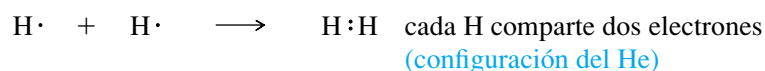
Hay dos formas en las que los átomos pueden interactuar para adquirir configuraciones de gas noble. Algunas veces los átomos adquieren configuraciones de gas noble transfiriendo electrones de un átomo a otro. Por ejemplo, el litio tiene un electrón más en su configuración que el helio, y el fluor tiene un electrón menos que la configuración del neón; el litio pierde fácilmente sus electrones de valencia y el fluor los gana fácilmente:



La transferencia de un electrón da a cada uno de los elementos la configuración de gas noble. Los iones resultantes tienen cargas opuestas y se atraen uno a otro formando un **enlace iónico**. El enlace iónico normalmente da lugar a la formación de grandes estructuras cristalinas en vez de moléculas individuales. El enlace iónico es muy frecuente en los compuestos inorgánicos, pero bastante inusual en los orgánicos.

### 1.3B Enlace covalente

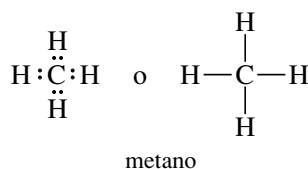
El **enlace covalente**, en el que se comparten electrones en lugar de transferirse, es la forma más habitual de enlace en los compuestos orgánicos. El hidrógeno, por ejemplo, necesita un segundo electrón para conseguir la configuración del gas noble helio. Si dos átomos de hidrógeno se unen y forman un enlace, «comparten» sus dos electrones y cada átomo tiene dos electrones en su capa de valencia.



El enlace covalente se estudiará con más detalle en el Capítulo 2.

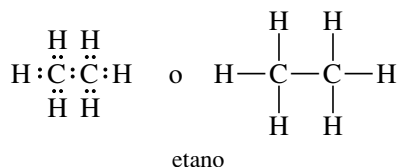
Una forma de simbolizar el enlace en una molécula covalente consiste en usar **estructuras de Lewis**. En una estructura de Lewis cada electrón de valencia se simboliza por un punto. Un par de electrones de enlace se simboliza por un par de puntos o por una línea (—). Se ha de intentar que todos los átomos tengan sus propias configuraciones de gas noble: dos electrones en el caso del hidrógeno y octetos para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica.

Considere, por ejemplo, la estructura de Lewis del metano ( $\text{CH}_4$ ):



El carbono contribuye con cuatro electrones de valencia y cada hidrógeno aporta uno, dando un total de ocho electrones. Todos estos ocho electrones rodean al carbono dando lugar a un octeto y cada átomo de hidrógeno comparte dos de los electrones.

La estructura de Lewis para el etano ( $\text{C}_2\text{H}_6$ ) es más compleja:



Una vez más, se han colocado los electrones de valencia (14) y se han distribuido de forma que cada átomo de carbono quede rodeado por ocho electrones y cada hidrógeno por dos. La única estructura posible para el etano es la que se ha mostrado anteriormente, con los dos átomos de carbono compartiendo un par de electrones y cada átomo de hidrógeno compartiendo dos con uno de los carbonos. La estructura del etano muestra las características más importantes del carbono (su habilidad para formar enlaces fuertes carbono-carbono).

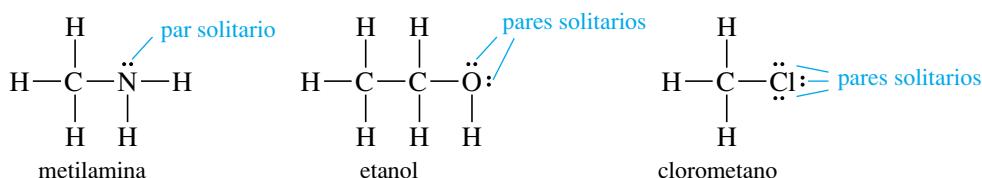
Los electrones de la capa de valencia que *no* son compartidos entre dos átomos reciben el nombre de **electrones no enlazantes**. Un par de electrones no enlazantes a menudo también es conocido como un **par solitario**. Los átomos de oxígeno, de nitrógeno y los halógenos (F, Cl, Br, I) normalmente tienen electrones no enlazantes en sus compuestos

## 1.4 Estructuras de Lewis

## SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las estructuras de Lewis son la forma de representar los enlaces en química orgánica. Aprender a representarlas de forma rápida y correctamente será muy útil a lo largo de este curso.

estables. Estos pares solitarios de electrones no enlazantes ayudan a determinar la reactividad de sus compuestos. Las estructuras de Lewis siguientes muestran un par solitario de electrones en el átomo de nitrógeno de la metilamina y dos pares solitarios en el átomo de oxígeno del etanol. Los átomos de los halógenos normalmente tienen tres pares solitarios, como se muestra en la estructura del clorometano.



Una estructura de Lewis correcta debería mostrar los pares solitarios de electrones. Los químicos orgánicos a menudo dibujan estructuras de Lewis omitiendo la mayoría o todos los pares solitarios de electrones. Éstas no son estructuras correctas de Lewis porque uno se ha de imaginar el número de electrones no enlazantes.

### PROBLEMA 1.2

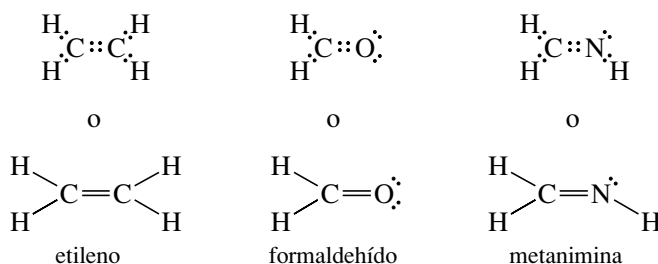
Dibuje las estructuras de Lewis de los siguientes compuestos:

- |  |  |
|--|--|
| (a) amoníaco, $\text{NH}_3$                        | (b) agua, $\text{H}_2\text{O}$                               |
| (c) ión hidronio, $\text{H}_3\text{O}^+$           | (d) propano, $\text{C}_3\text{H}_8$                          |
| (e) etilamina, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ | (f) dimetil éter, $\text{CH}_3\text{OCH}_3$                  |
| (g) fluoroetano, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$  | (h) 2-propanol, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ |
| (i) borano, $\text{BH}_3$                          | (j) trifluoruro de boro, $\text{BF}_3$                       |

Explique qué es inusual en el enlace de los compuestos (i) y (j).

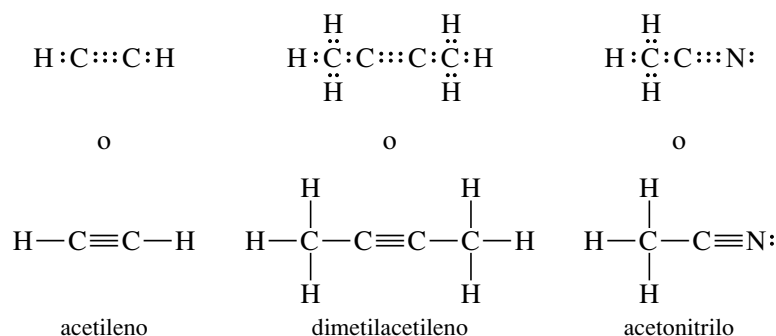
## 1.5 Enlace múltiple

Al representar las estructuras de Lewis en la Sección 1.4, se pusieron un par de electrones entre cada dos átomos. La compartición de un par de electrones entre dos átomos se conoce como **enlace sencillo**. Muchas moléculas comparten con sus átomos adyacentes dos o incluso tres pares de electrones; cuando se comparten dos pares se da el nombre de **enlace doble** y cuando se comparten tres pares se da el nombre de **enlace triple**. El etileno ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ) es un compuesto orgánico con un doble enlace. Cuando se representan las estructuras de Lewis para el etileno, la única forma de conseguir que los dos átomos de carbono tengan octetos es mediante la compartición de dos pares de electrones. El ejemplo siguiente muestra compuestos orgánicos con dobles enlaces. En cada caso, se comparten cuatro electrones (dos pares) entre dos átomos para formar octetos. Una doble línea ( $=$ ) simboliza el doble enlace.



El acetileno, cuando se combina con el oxígeno, arde con una llama intensa que tiene diversas aplicaciones. Se puede utilizar para soldar las piezas de un puente bajo el agua o para reparar las tuberías de un oleoducto en Siberia.

El acetileno ( $\text{C}_2\text{H}_2$ ) tiene un triple enlace. Su estructura de Lewis muestra los tres pares de electrones entre los dos átomos de carbono para que formen un octeto. Una línea triple ( $\equiv$ ) simboliza el triple enlace.



Todas estas estructuras de Lewis muestran que el carbono normalmente forma cuatro enlaces en compuestos orgánicos neutros. El nitrógeno generalmente forma tres enlaces y el oxígeno dos. El hidrógeno y los halógenos normalmente forman un enlace. El número de enlaces que normalmente puede formar un átomo se conoce como **valencia**. El carbono es tetravalente, el nitrógeno trivalente, el oxígeno divalente, y el hidrógeno y los halógenos monovalentes. Si se recuerda el número usual de enlaces de estos elementos, se podrán escribir estructuras orgánicas con mucha facilidad. Si una estructura se representa de forma que cada átomo tenga el número de enlaces que le corresponden, la estructura de Lewis será correcta.

### RESUMEN Modelos de enlace más frecuentes (sin carga)

|                   |   |  |   |             |  |
|-------------------|---|--|---|-------------|--|
|                   | $\begin{array}{c}   \\ -\text{C}- \\   \end{array}$ | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ -\text{N}- \\   \end{array}$ | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ -\text{O}- \\ \cdot\cdot \end{array}$ | $-\text{H}$ | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ -\text{Cl}: \end{array}$ |
|                   | carbono   | nitrógeno  | oxígeno   | hidrógeno   | halógenos  |
| valencia:         | 4   | 3  | 2   | 1           | 1  |
| pares solitarios: | 0   | 1  | 2   | 0           | 3  |

### SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Estos «números de enlaces usuales» pueden ser sencillos o estar combinados en dobles y triples enlaces. Por ejemplo, los tres enlaces del nitrógeno podrían corresponder a tres enlaces sencillos, a un enlace sencillo y uno doble, o a un triple enlace ( $:\text{N}\equiv\text{N}:$ ). En los problemas hay que considerar todas las posibilidades.

### PROBLEMA 1.3

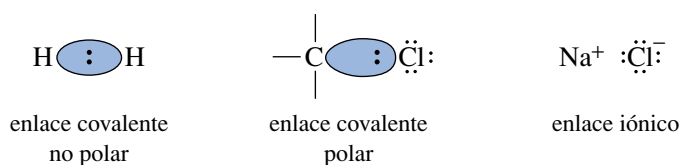
Escriba la estructura de Lewis para cada una de las siguientes fórmulas moleculares:

- |   |   |                            |
|---|---|----------------------------|
| (a) $\text{N}_2$                                | (b) $\text{HCN}$                              | (c) $\text{HONO}$          |
| (d) $\text{CO}_2$                               | (e) $\text{H}_2\text{CNH}$                    | (f) $\text{HCO}_2\text{H}$ |
| (g) $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$             | (h) $\text{HNNH}$                             | (i) $\text{C}_3\text{H}_6$ |
| (j) $\text{C}_3\text{H}_4$ (dos dobles enlaces) | (k) $\text{C}_3\text{H}_4$ (un triple enlace) |                            |

### PROBLEMA 1.4

Rodee con un círculo los pares solitarios (pares de electrones no enlazantes) en las estructuras representadas en el Problema 1.3.

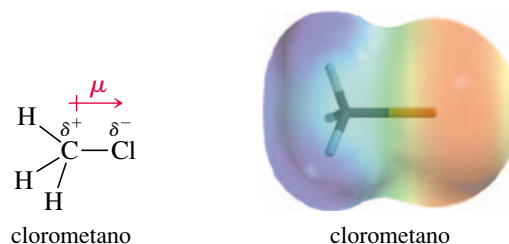
Un enlace cuyos electrones están igualmente compartidos por los dos átomos recibe el nombre de **enlace covalente no polar**. El enlace en la molécula de  $\text{H}_2$  y el enlace  $\text{C}-\text{C}$  en el etano son enlaces covalentes no polares. En la mayoría de enlaces entre dos elementos diferentes los electrones del enlace están atraídos de forma diferente por cada uno de los dos núcleos. Cuando la compartición del par de electrones del enlace no es igual para los dos átomos, a este enlace se le conoce como **enlace covalente polar**.



## 1.6 La electronegatividad y la polaridad de enlace

► **Figura 1.6**

El clorometano contiene un enlace polar carbono-cloro con una carga negativa parcial en el cloro y una carga positiva parcial en el carbono. El mapa de potencial electrostático muestra una región roja (rica en electrones) alrededor de la carga negativa parcial y una región azul (pobre en electrones) alrededor de la carga positiva parcial. El resto de colores indican valores intermedios de potencial electrostático.



Cuando el carbono se enlaza al cloro, por ejemplo, los electrones de enlace son atraídos más fuertemente hacia el átomo de cloro, por lo que el átomo de carbono adquirirá una pequeña carga positiva parcial y el átomo de cloro esa misma cantidad de carga pero de signo negativo. La Figura 1.6 muestra el enlace polar carbono-cloro del clorometano. Nosotros simbolizaremos la polaridad de enlace por una flecha que tenga como origen la carga positiva del enlace polar, y sobre este origen un signo positivo. La polaridad de un enlace se mide por su **momento dipolar** ( $\mu$ ), definido por el producto de la carga (separación de las cargas  $\delta^+$  y  $\delta^-$ ) y la longitud del enlace. El símbolo  $\delta^+$  significa «una pequeña cantidad de carga positiva» y el símbolo  $\delta^-$  «una pequeña cantidad de carga negativa».

La Figura 1.6 también muestra un **mapa de potencial electrostático (MPE)** para el clorometano, que usa colores para representar la distribución de la carga calculada en una molécula. El rojo indica regiones ricas en electrones y el azul regiones pobres en electrones. El naranja, amarillo y verde indican niveles intermedios de potencial electrostático. En el clorometano, la región roja muestra la carga negativa parcial del cloro y la región azul indica la carga positiva parcial de los átomos de carbono y de hidrógeno.

A menudo se usan las **electronegatividades** como guía para predecir si un determinado enlace será polar y la dirección del momento dipolar. La escala de electronegatividad de Pauling, la que comúnmente utilizan los químicos orgánicos, se basa en las propiedades del enlace y es muy útil para predecir la polaridad de los enlaces covalentes. Los elementos con electronegatividades más altas atraen con más fuerza a los electrones de enlace. No obstante, en un enlace entre dos átomos diferentes, el átomo con la electronegatividad más alta es el extremo negativo del dipolo. La Figura 1.7 muestra las electronegatividades de Pauling para algunos de los elementos importantes de los compuestos orgánicos.

Obsérvese que la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha a lo largo de la tabla periódica. El nitrógeno, el oxígeno y los halógenos son más electronegativos que el carbono; el sodio, el litio y el magnesio son menos electronegativos. La electronegatividad del hidrógeno es parecida a la del carbono, por lo que el enlace C—H normalmente se considera no polar. La polaridad de los enlaces y de las moléculas se tratará con más detalle en la Sección 2.9.

**PROBLEMA 1.5**

Haga uso de las electronegatividades para predecir los momentos dipolares de los siguientes enlaces:

- (a) C—Cl      (b) C—O      (c) C—N      (d) C—S      (e) C—B  
(f) N—Cl      (g) N—O      (h) N—S      (i) N—B      (j) B—Cl

► **Figura 1.7**

Electronegatividades de algunos de los elementos que se encuentran en los compuestos orgánicos.

|           |           |           |           |          |          |           |
|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|
| H<br>2.2  |           |           |           |          |          |           |
| Li<br>1.0 | Be<br>1.6 | B<br>1.8  | C<br>2.5  | N<br>3.0 | O<br>3.4 | F<br>4.0  |
| Na<br>0.9 | Mg<br>1.3 | Al<br>1.6 | Si<br>1.9 | P<br>2.2 | S<br>2.6 | Cl<br>3.2 |
| K<br>0.8  |           |           |           |          |          | Br<br>3.0 |
|           |           |           |           |          |          | I<br>2.7  |



En los enlaces polares, las cargas parciales ( $\delta^+$  y  $\delta^-$ ) de los átomos del enlace son *reales*. Las **cargas formales** proporcionan un método de seguimiento de los electrones, pero pueden corresponder o no a cargas reales. En la mayoría de los casos, si la estructura de Lewis muestra que un átomo tiene una carga formal, quiere decir que tiene parte de esa carga. El concepto de carga formal ayuda a determinar qué átomos tienen mayor cantidad de carga en una molécula y ver que hay átomos cargados en moléculas que son neutras globalmente.

Para calcular las cargas formales, hay que contar cuántos electrones contribuyen a la carga de cada átomo y comparar ese número con el número de electrones de valencia que hay en el átomo neutro y aislado (dado por el número de grupo en la tabla periódica). Los electrones que contribuyen a la carga de un átomo son:

1. *Todos* sus electrones no compartidos (no enlazantes).
2. *La mitad* de los electrones (enlazantes) que comparte con otros átomos, o un electrón de cada par de enlace.

La carga formal de un átomo determinado puede ser calculada mediante la fórmula:

$$\text{carga formal (CF)} = [\text{número de grupo}] - [\text{electrones no enlazantes}] - \frac{1}{2} [\text{electrones compartidos}]$$

### PROBLEMA RESUELTO 1.1

Calcule la carga formal (CF) de cada átomo de las estructuras siguientes:

(a) Metano ( $\text{CH}_4$ )

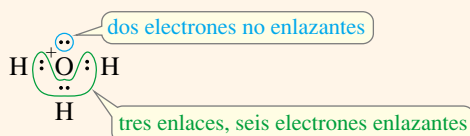


### SOLUCIÓN

Cada átomo de hidrógeno del metano tiene un par enlazante de electrones (dos electrones compartidos). La mitad de los dos electrones compartidos es un electrón de valencia y es lo que el hidrógeno necesita para ser neutro. Los átomos de hidrógeno con un enlace son neutros formalmente:  $\text{CF} = 1 - 0 - 1 = 0$ .

El átomo de carbono tiene cuatro pares de electrones enlazantes (ocho electrones). La mitad de los ocho electrones compartidos, esto es, cuatro electrones son los que el carbono (grupo IVA) necesita para ser neutro. El carbono es formalmente neutro cuando tiene cuatro enlaces:  $\text{CF} = 4 - 0 - \frac{1}{2}(8) = 0$ .

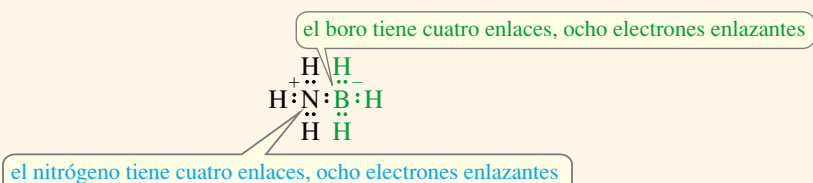
(b) Ión hidronio,  $\text{H}_3\text{O}^+$



### SOLUCIÓN

Cuando se representa la estructura de Lewis para este ión, se utilizan ocho electrones: seis del oxígeno y tres de los hidrógenos, menos uno porque el ión tiene una carga positiva. Cada hidrógeno tiene un enlace y es formalmente neutro. El oxígeno está rodeado por un octeto, con seis electrones enlazantes y dos electrones no enlazantes. La mitad de los electrones enlazantes más todos los electrones no enlazantes contribuyen a la carga:  $6/2 + 2 = 5$ ; pero el oxígeno (grupo VIA) necesita seis electrones de valencia para ser neutro, por este motivo, el átomo de oxígeno tiene una carga formal de  $+1$ :  $\text{CF} = 6 - 2 - \frac{1}{2}(6) = +1$ .

(c)  $\text{H}_3\text{N} - \text{BH}_3$



## 1.7 Cargas formales



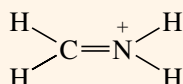
**SOLUCIÓN**

Éste es un compuesto neutro donde los átomos individuales están cargados formalmente. La estructura de Lewis muestra que tanto el nitrógeno como el boro tienen cuatro pares de electrones enlazantes. Los dos átomos, boro y nitrógeno, tienen  $8/2 = 4$  electrones que contribuyen a sus cargas. El nitrógeno (grupo V) necesita cinco electrones de valencia para ser neutro, por lo que su carga formal es  $+1$ . El boro (grupo III) sólo necesita tres electrones de valencia para ser neutro, por lo que su carga formal es  $-1$ .

$$\text{Nitrógeno: } CF = 5 - 0 - \frac{1}{2}(8) = +1$$

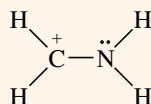
$$\text{Boro: } CF = 3 - 0 - \frac{1}{2}(8) = -1$$

(d)  $[\text{H}_2\text{CNH}_2]^+$

**SOLUCIÓN**

En esta estructura, tanto el carbono como el nitrógeno tienen cuatro pares de electrones enlazantes. Con cuatro enlaces, el carbono es formalmente neutro; no obstante, el nitrógeno es del grupo V, por lo que su carga positiva formal es:  $CF = 5 - 0 - 4 = +1$ .

Este compuesto también podría ser representado con la siguiente estructura de Lewis:



En esta estructura, el átomo de carbono tiene tres enlaces con seis electrones enlazantes que, si se dividen entre dos,  $6/2 = 3$ , se observa que el carbono tiene un electrón menos de los cuatro que necesita para ser neutro formalmente:  $CF = 4 - 0 - \frac{1}{2}(6) = +1$ .

El nitrógeno tiene seis electrones enlazantes y dos electrones no enlazantes. Si se hace el cálculo  $6/2 + 2 = 5$ , se observa que el nitrógeno es neutro en esta segunda estructura:

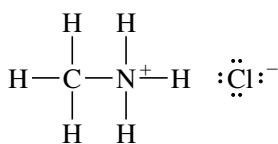
$$CF = 5 - 2 - \frac{1}{2}(6) = 0$$

El significado de estas dos estructuras de Lewis se discute en la Sección 1.9.

La mayoría de los compuestos orgánicos sólo contienen un número pequeño de elementos bastante comunes, normalmente con el octeto de electrones completo. La tabla resumen de la página siguiente indica la naturaleza de los enlaces más habituales, utilizando líneas para representar los pares de electrones enlazantes. Utilice estas reglas de cálculo de las cargas formales para comprobar las cargas que se dan en las estructuras. Si las estructuras se entienden bien, será fácil representar los compuestos orgánicos y sus iones de forma rápida y correcta.

## 1.8 Estructuras iónicas

Algunos compuestos orgánicos contienen enlaces iónicos. Por ejemplo, la estructura del cloruro de metilamonio ( $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{Cl}$ ) no se puede representar si solamente se utilizan enlaces covalentes; esto requeriría que el nitrógeno tuviese cinco enlaces, lo que implicaría diez electrones en la capa de valencia. La estructura correcta contiene un ión cloruro enlazado iónicamente al resto de la estructura.



cloruro de metilamonio



no se puede representar mediante enlaces covalentes

demasiados electrones  
alrededor del nitrógeno

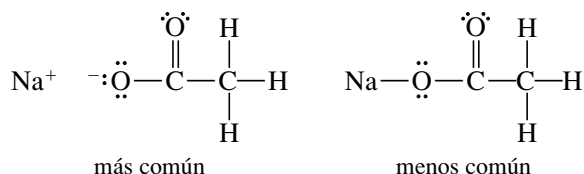
**RESUMEN** Modelos de enlace más frecuentes en los compuestos e iones orgánicos

| Átomo    | Electrones de valencia | Cargado positivamente   | Neutro   | Cargado negativamente  |
|----------|------------------------|---|--|--|
| B        | 3                      |   | (no octeto) $\begin{array}{c} \text{—B—} \\   \end{array}$   | $\begin{array}{c}   \\ \text{—B—} \\   \end{array}$          |
| C        | 4                      | $\begin{array}{c} + \\ \text{—C—} \\   \end{array}$ (no octeto) | $\begin{array}{c}   \\ \text{—C—} \\   \end{array}$          | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{—C—} \\   \end{array}$ |
| N        | 5                      | $\begin{array}{c}   \\ \text{—N}^+ \\   \end{array}$            | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{—N—} \\   \end{array}$ | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{—N—} \\   \end{array}$ |
| O        | 6                      | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{—O}^+ \\   \end{array}$   | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{—O—} \\   \end{array}$ | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{—O—} \\   \end{array}$ |
| halógeno | 7                      | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{—Cl}^+ \\   \end{array}$  | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{—Cl:} \end{array}$     | $\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ \text{:Cl:}^- \end{array}$   |

**SUGERENCIA**  
**PARA RESOLVER PROBLEMAS**

Esta tabla es muy importante. Haz un número de problemas suficientes como para familiarizarte con estos modelos de enlace, tal que puedas saber cuándo otros modelos son incorrectos o bien inusuales.

Algunas moléculas se pueden representar tanto en forma covalente como iónica. Por ejemplo, el acetato de sodio ( $\text{NaOCOCH}_3$ ) se puede representar tanto con un enlace covalente como con un enlace iónico entre el sodio y el oxígeno. Como el sodio normalmente forma enlaces iónicos con el oxígeno ( $\text{NaOH}$ ), la estructura con enlace iónico es la que se prefiere. En general, los enlaces entre átomos con gran diferencia de electronegatividad (2 o más) normalmente se representan como compuestos iónicos.


**PROBLEMA 1.6**

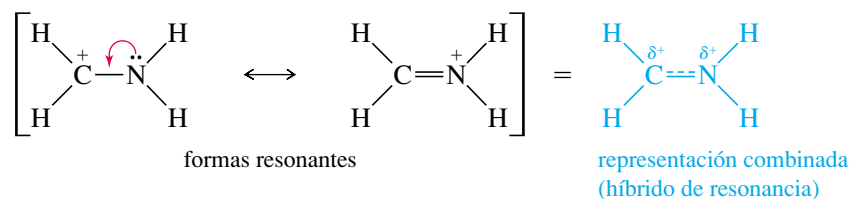
Dibuje las estructuras de Lewis de los siguientes compuestos e iones, diciendo cuál es su carga formal apropiada:

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| (a) $[\text{CH}_3\text{OH}_2]^+$          | (b) $\text{NH}_4\text{Cl}$      |
| (c) $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2\text{Cl}$ | (d) $\text{NaOCH}_3$            |
| (e) $^+\text{CH}_3$                       | (f) $^-\text{CH}_3$             |
| (g) $\text{NaBH}_4$                       | (h) $\text{NaBH}_3\text{CN}$    |
| (i) $(\text{CH}_3)_2\text{O—BF}_3$        | (j) $[\text{HONH}_3]^+$         |
| (k) $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$           | (l) $[\text{H}_2\text{C=OH}]^+$ |

**1.9A Híbridos de resonancia**

Algunas de las estructuras de los compuestos no es adecuado representarlas mediante una sola estructura de Lewis. Cuando son posibles dos o más estructuras de enlace de valencia, que difieren sólo en la colocación de los electrones, la molécula suele mostrar características de las dos estructuras. A estas estructuras diferentes se las conoce como **estructuras de resonancia** o **formas resonantes**, ya que no son compuestos diferentes, sino formas diferentes de representar el mismo compuesto. La molécula real se dice que corresponde a un **híbrido de resonancia** de sus formas resonantes. En el Problema resuelto 1.1(d) se mostró cómo el ión  $[\text{H}_2\text{CNH}_2]^+$  se podía representar por cualquiera de las siguientes formas de resonancia:

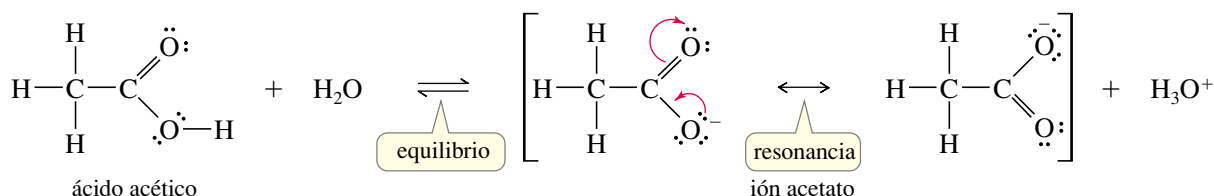
**1.9**  
**Resonancia**



La estructura real de este ión es un híbrido de resonancia de las dos estructuras. En la molécula real, la carga positiva está **deslocalizada** (extendida) entre el átomo de carbono y el de nitrógeno. En la forma resonante de la izquierda, la carga positiva está en el carbono, pero el carbono no tiene un octeto. Los electrones no enlazantes del nitrógeno se pueden mover por el enlace (tal como indica la flecha roja) dando una segunda estructura con un doble enlace entre el nitrógeno que tiene carga positiva y el carbono que posee un octeto. La representación combinada de las dos formas de resonancia en una sola representación da lugar a una carga compartida entre el nitrógeno y el carbono.

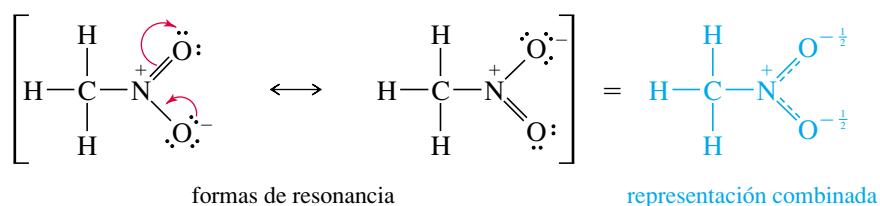
El extender la carga positiva sobre dos átomos hace que el ión sea más estable que en el caso de que la carga positiva estuviera localizada solamente sobre el carbono o sobre el nitrógeno. Se dice que este catión está **estabilizado por resonancia**. La resonancia es más importante cuando permite que una carga esté deslocalizada entre dos o más átomos, como en el ejemplo mencionado.

La estabilización por resonancia desempeña un papel crucial en la química orgánica, especialmente en la química de compuestos que tienen dobles enlaces. Se usará frecuentemente el concepto de resonancia a lo largo de este curso. Por ejemplo, la acidez del ácido acético (véase abajo) se incrementa por efecto de la resonancia. Cuando el ácido acético pierde un protón, el ión acetato resultante tiene una carga negativa deslocalizada sobre los dos átomos de oxígeno. Cada átomo de oxígeno posee la mitad de la carga negativa y su deslocalización estabiliza el ión. Cada uno de los enlaces carbono-oxígeno es intermedio entre un enlace doble y un enlace sencillo, por lo que se dice que su *orden de enlace* es de  $1\frac{1}{2}$ .



Se usará una sola flecha con doble punta entre las formas de resonancia (a menudo puestas entre corchetes) para indicar que la estructura real es un híbrido de las estructuras de Lewis representadas. Por otra parte, un equilibrio se representará por dos flechas con sentidos opuestos.

Algunas moléculas sin carga también tienen estructuras de resonancia estabilizadas con la misma carga formal positiva y negativa. Se pueden representar dos estructuras de Lewis para el nitrometano ( $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ), pero las dos estructuras tienen una carga positiva formal en el nitrógeno y una carga negativa en uno de los oxígenos. Por tanto, el nitrometano tiene una carga positiva en el átomo de nitrógeno y una carga negativa extendida por igual sobre los dos átomos de oxígeno. Los enlaces N—O están entre un enlace sencillo y uno doble, tal como se indica en la representación combinada siguiente:

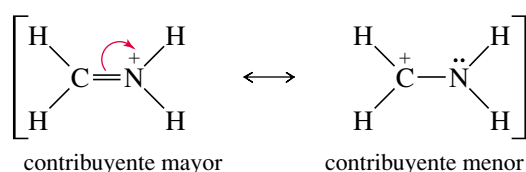


Recuerde que las formas de resonancia individuales no existen como especies químicas independientes. La molécula no «resuena» entre esas estructuras, es un híbrido con

características de ambas estructuras. Una analogía sería una mula, que es un híbrido de un caballo y un burro. La mula no «resuena» entre parecerse a un caballo o a un burro; simplemente es una mula, con el amplio dorso de un caballo y las grandes orejas de un burro.

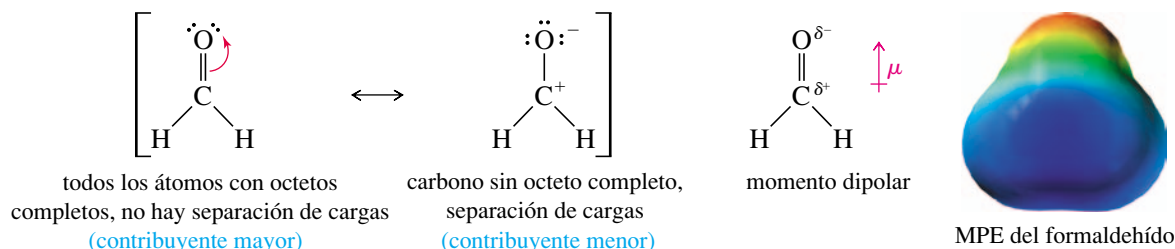
### 1.9B Contribución mayor o menor de las formas resonantes al híbrido de resonancia

Dos o más estructuras de Lewis correctas para un mismo compuesto pueden o no representar distribuciones de electrones de igual energía. A pesar de que formas de resonancia separadas no existen, se pueden estimar sus energías relativas como si existieran. La mayoría de las formas de resonancia estables son representaciones más cercanas de la molécula real que las menos estables. Las dos formas de resonancia del apartado anterior, para el ión acetato, tienen enlaces similares e idéntica energía. Lo mismo se puede decir para las dos formas de resonancia del nitrometano. Las formas de resonancia siguientes, por el contrario, tienen enlaces diferentes.



Las estructuras anteriores no tienen la misma energía estimada. La primera estructura tiene la carga positiva en el nitrógeno. La segunda tiene la carga positiva en el carbono, y el átomo de carbono no posee un octeto completo. La primera estructura es más estable ya que tiene un enlace adicional y todos los átomos tienen octetos completos. Muchos iones estables tienen una carga positiva en el átomo de nitrógeno con cuatro enlaces (*véase* la tabla resumen de la página 13). A la forma de resonancia más estable se la conoce como la **contribuyente mayor** y a la forma menos estable como la **contribuyente menor**. La estructura del compuesto real se parece más al contribuyente mayor que al contribuyente menor.

Muchas moléculas orgánicas tienen contribuyentes de resonancia mayor y menor. El formaldehído ( $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ ) se puede representar con una carga negativa en el oxígeno, equilibrada por una carga positiva en el carbono. Esta forma de resonancia polar tiene mayor energía estimada que la estructura con doble enlace, porque tiene separación de cargas, menos enlaces y un átomo de carbono cargado positivamente con un octeto incompleto. La estructura con cargas separadas es solamente un contribuyente menor, pero ayuda a explicar por qué el enlace  $\text{C}=\text{O}$  del formaldehído es muy polar, con una carga positiva parcial en el carbono y una carga negativa parcial en el oxígeno. El mapa de potencial electrostático (MPE) también muestra una región rica en electrones (rojo) alrededor del oxígeno y una región pobre en electrones (azul) alrededor del carbono en el formaldehído.



Cuando se representan las formas de resonancia, se intenta dibujar estructuras que sean lo más bajas posible en energía. Las mejores candidatas son las que tienen un número máximo de octetos y el máximo número de enlaces. Además, las estructuras tienen que tener la mínima cantidad de separación de cargas.

*Sólo los electrones pueden estar deslocalizados.* Al contrario que los electrones, los núcleos no pueden estar deslocalizados, deben permanecer en el mismo lugar, con las mismas distancias de enlace y los mismos ángulos en todos los contribuyentes a la resonancia. Las reglas generales siguientes serán útiles para representar estructuras de resonancias.

## SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para comparar las formas de resonancia se pueden utilizar los siguientes criterios, comenzando por el más importante:

1. Tantos octetos como sea posible.
2. Tantos enlaces como sea posible.
3. Si hay carga negativa se coloca en los átomos electronegativos.
4. La menor separación de cargas posible.

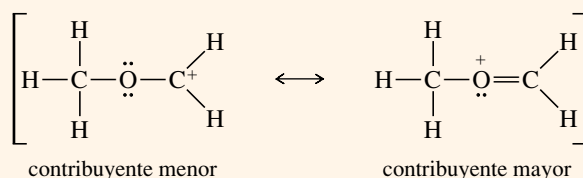
1. Todas las estructuras de resonancia deben ser estructuras de Lewis válidas para el compuesto.
2. Sólo se puede cambiar la posición de los electrones de una estructura a otra (los electrones de los dobles enlaces y pares solitarios son los que se cambian con más frecuencia). El núcleo no se puede cambiar de posición y los ángulos de enlace han de ser los mismos.
3. El número de electrones desapareados (si hay alguno) debe permanecer igual. La mayoría de los compuestos estables no tienen electrones desapareados y todos los electrones deben permanecer apareados en todas las estructuras de resonancia.
4. El contribuyente mayor a la resonancia es el que tiene menor energía.  
Los buenos contribuyentes generalmente tienen todos los octetos satisfechos, con el máximo número de enlaces covalentes que sea posible y con una separación de cargas lo menor posible. Las cargas negativas son más estables en los átomos más electronegativos.
5. La estabilización por resonancia es más importante cuando sirve para deslocalizar una carga entre dos o más átomos.

### PROBLEMA RESUELTO 1.2

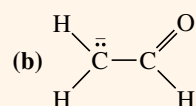
Para cada uno de los siguientes compuestos, represente las formas de resonancia importantes. Indique qué estructuras tienen contribuyentes mayores y menores, o si tienen la misma energía.

(a)  $[\text{CH}_3\text{OCH}_2]^+$

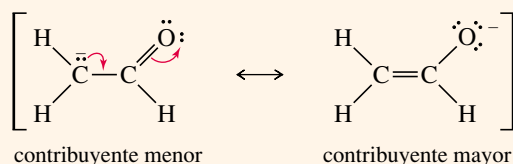
#### SOLUCIÓN



La primera estructura (menor) tiene un átomo de carbono con sólo seis electrones a su alrededor. La segunda estructura (mayor) tiene octetos en todos los átomos y un enlace adicional.



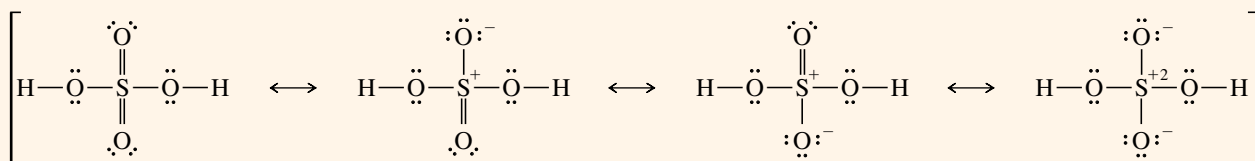
#### SOLUCIÓN



Las dos estructuras tienen octetos en el átomo de oxígeno y en el de carbono, y tienen el mismo número de enlaces. La primera estructura tiene la carga negativa en el carbono y la segunda la tiene en el oxígeno. El oxígeno es más electronegativo que el carbono, por lo tanto, la segunda estructura es el contribuyente mayor.

(c)  $\text{H}_2\text{SO}_4$

#### SOLUCIÓN



La primera estructura, con más enlaces y menor separación de carga, es posible porque el azufre es un elemento de la tercera fila de la tabla periódica con orbitales *d* accesibles, lo que le da la posibilidad de expandir aparentemente su octeto. Por ejemplo, el  $\text{SF}_6$  es un compuesto estable con 12 electrones alrededor del azufre. Sin embargo, algunos cálculos teóricos sugieren que la última estructura representada, con octetos en todos los átomos, podría ser la contribuyente mayor a la resonancia. No se puede predecir siempre el contribuyente mayor de un híbrido de resonancia.

**PROBLEMA 1.7**

Represente las formas de resonancia importantes de las siguientes moléculas e iones:

- (a)  $\text{CO}_3^{2-}$  (b)  $\text{NO}_3^-$  (c)  $\text{NO}_2^-$  (d)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$   
 (e)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$  (f)  $\text{SO}_4^{2-}$  (g)  $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_2]^+$

**PROBLEMA 1.8**

Para cada uno de los siguientes compuestos, represente las formas de resonancia importantes. Indique qué estructuras son las contribuyentes mayores y menores a la resonancia, o si tienen la misma energía.

- (a)  $[\text{H}_2\text{CNO}_2]^-$  (b)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{NO}_2$  (c)  $[\text{H}_2\text{COH}]^+$   
 (d)  $\text{H}_2\text{CNN}$  (e)  $[\text{H}_2\text{CCN}]^-$  (f)  $\text{H}_2\text{N}-\overset{+}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}_2$   
 (g)  $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{-}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$  (h)  $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$

**SUGERENCIA****PARA RESOLVER PROBLEMAS**

Quando se representan formas de resonancia para iones, observe cómo se puede deslocalizar la carga entre varios átomos. Intente colocar una carga negativa sobre elementos electronegativos como el oxígeno y el nitrógeno. Intente, así mismo, colocar una carga positiva sobre todos los carbonos que sea posible, pero especialmente sobre los átomos que puedan alojar la carga positiva y tener un octeto completo; por ejemplo, el oxígeno (con tres enlaces) o el nitrógeno (con cuatro enlaces).

Los químicos orgánicos utilizan varias clases de fórmulas para representar los compuestos orgánicos. Algunas de estas fórmulas incluyen una notación específica que requiere una explicación. Las **fórmulas estructurales** indican qué átomos están enlazados a otros. Hay dos tipos de fórmulas estructurales: las estructuras de Lewis completas y las fórmulas estructurales condensadas. Además, hay varias formas de representar fórmulas estructurales condensadas. Según se ha visto, una estructura de Lewis simboliza un par de electrones enlazantes como un par de puntos o como una línea (—). Los pares solitarios de electrones se muestran como pares de puntos.

**1.10****Fórmulas estructurales****1.10A Fórmulas estructurales condensadas**

Las **fórmulas estructurales condensadas** (Tabla 1.2) se representan sin mostrar todos los enlaces individuales. En una estructura condensada, cada átomo central se representa junto a los átomos a los que está enlazado. Los átomos enlazados a un átomo central a menudo se escriben a continuación del átomo central ( $\text{CH}_3\text{CH}_3$  en lugar de  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$ ) incluso aunque no sea el orden del verdadero enlace. En muchos casos, si hay dos o más grupos idénticos, se puede utilizar un paréntesis y un subíndice para representar a todos estos grupos. Los electrones no enlazantes raramente se representan en las fórmulas estructurales condensadas.

**TABLA 1.2** Ejemplos de fórmulas estructurales condensadas

| Compuesto | Estructura de Lewis   | Fórmula estructural condensada          |
|-----------|---|---|
| etano     | $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\   &   \\ \text{H}-\text{C} & -\text{C}-\text{H} \\   &   \\ \text{H} & \text{H} \end{array}$   | $\text{CH}_3\text{CH}_3$                |
| isobutano | $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} & \text{H} \\   &   &   \\ \text{H}-\text{C} & -\text{C}- & \text{C}-\text{H} \\   & &   \\ \text{H} & & \text{H} \\ &   & \\ & \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ &   & \\ & \text{H} & \end{array}$  | $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$              |
| n-hexano  | $\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\   &   &   &   &   &   \\ \text{H}-\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C}-\text{H} \\   &   &   &   &   &   \\ \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \end{array}$ | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ |

(continúa en la página siguiente)

**TABLA 1.2** (continuación)

| Compuesto            | Estructura de Lewis   | Fórmula estructural condensada  |
|----------------------|---|---|
| dietil éter          | $  \begin{array}{ccccccc}  & \text{H} & \text{H} & & \text{H} & \text{H} & \\  &   &   & &   &   & \\  \text{H} & - \text{C} & - \text{C} & - \ddot{\text{O}} & - \text{C} & - \text{C} & - \text{H} \\  &   &   & &   &   & \\  & \text{H} & \text{H} & & \text{H} & \text{H} &   \end{array}  $ | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$<br>o $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$<br>o $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ |
| etanol               | $  \begin{array}{ccccc}  & \text{H} & \text{H} & & \\  &   &   & & \\  \text{H} & - \text{C} & - \text{C} & - \ddot{\text{O}} & - \text{H} \\  &   &   & & \\  & \text{H} & \text{H} & &   \end{array}  $   | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$   |
| alcohol isopropílico | $  \begin{array}{ccccc}  & \text{H} & & \ddot{\text{O}} & - \text{H} & \text{H} \\  &   & &   & &   \\  \text{H} & - \text{C} & - & \text{C} & - & \text{C} & - \text{H} \\  &   & &   & &   \\  & \text{H} & & \text{H} & & \text{H}   \end{array}  $  | $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$  |
| dimetilamina         | $  \begin{array}{ccccc}  & \text{H} & & \text{H} & \\  &   & &   & \\  \text{H} & - \text{C} & - & \ddot{\text{N}} & - \text{C} & - \text{H} \\  &   & &   & &   \\  & \text{H} & & \text{H} & & \text{H}   \end{array}  $  | $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$  |

Cuando se escribe una fórmula estructural condensada para un compuesto que contiene enlaces dobles o triples, los enlaces múltiples con frecuencia se representan igual que en las estructuras de Lewis. La Tabla 1.3 muestra ejemplos de fórmulas estructurales condensadas que contienen enlaces múltiples. Observe que el grupo  $-\text{CHO}$  de un aldehído y el grupo  $-\text{COOH}$  de un ácido carboxílico se enlazan de forma diferente a como sugiere la notación condensada.

Como se puede observar en las Tablas 1.2 y 1.3, la diferencia entre una fórmula estructural de Lewis completa y una fórmula estructural condensada puede ser confusa. Los químicos con frecuencia representan las fórmulas con algunas partes condensadas y otras

**TABLA 1.3** Fórmulas estructurales condensadas para dobles y triples enlaces

| Compuesto     | Estructura de Lewis   | Fórmula estructural condensada  |
|---------------|---|---|
| 2-buteno      | $  \begin{array}{ccccccc}  & \text{H} & \text{H} & & \text{H} & & \\  &   &   & &   & & \\  \text{H} & - \text{C} & - \text{C} & = \text{C} & - \text{C} & - \text{H} \\  &   & &   &   & \\  & \text{H} & & \text{H} & \text{H} &   \end{array}  $ | $\text{CH}_3\text{CHCHCH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$   |
| acetonitrilo  | $  \begin{array}{ccc}  & \text{H} & \\  &   & \\  \text{H} & - \text{C} & - \text{C} \equiv \text{N} : \\  &   & \\  & \text{H} &   \end{array}  $  | $\text{CH}_3\text{CN}$ o $\text{CH}_3\text{C} \equiv \text{N}$  |
| acetaldehído  | $  \begin{array}{ccc}  & \text{H} & \ddot{\text{O}} \\  &   &    \\  \text{H} & - \text{C} & - \text{C} & - \text{H} \\  &   & \\  & \text{H} &   \end{array}  $  | $\text{CH}_3\text{CHO}$ o $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}\text{H}$  |
| acetona       | $  \begin{array}{ccccc}  & \text{H} & \ddot{\text{O}} & & \text{H} \\  &   &    & &   \\  \text{H} & - \text{C} & - \text{C} & - & \text{C} & - \text{H} \\  &   & & &   \\  & \text{H} & & & \text{H}   \end{array}  $                             | $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ o $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}\text{CH}_3$                                    |
| ácido acético | $  \begin{array}{ccc}  & \text{H} & \ddot{\text{O}} \\  &   &    \\  \text{H} & - \text{C} & - \text{C} & - \ddot{\text{O}} & - \text{H} \\  &   & \\  & \text{H} &   \end{array}  $  | $\text{CH}_3\text{COOH}$ o $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{  }{\text{C}}}-\text{OH}$<br>o $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ |

completamente desarrolladas. El estudiante debería trabajar con las diferentes formas de representar las fórmulas para entender su significado.

### PROBLEMA 1.9

Represente las estructuras de Lewis completas para las siguientes fórmulas estructurales condensadas:

- (a)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (b)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Cl}$  (c)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCHCH}_2$   
 (d)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$  (e)  $\text{CH}_3\text{COCN}$  (f)  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOH}$  (g)  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CO}$

### 1.10B Fórmulas lineoangulares

Otra forma de representar las estructuras orgánicas es la **fórmula lineoangular**, algunas veces llamada **estructura esquelética** o de barras. Las fórmulas lineoangulares con frecuencia se usan en los compuestos cíclicos y muy ocasionalmente en los lineales. En una fórmula lineoangular, los enlaces están representados por líneas y los átomos de carbono vienen dados por los vértices o puntos de encuentro de dos líneas, o el punto del principio o final de la línea en el caso de los extremos. Los átomos de nitrógeno, de oxígeno y los halógenos se escriben con su símbolo, pero los átomos de hidrógeno frecuentemente no se simbolizan a no ser que vayan unidos a elementos que se han simbolizado. Se supone que cada átomo de carbono tiene los suficientes átomos de hidrógeno para que el total de sus enlaces sea cuatro. Los electrones no enlazantes raramente se representan. La Tabla 1.4 muestra algunos ejemplos de estas representaciones lineoangulares.

**TABLA 1.4** Ejemplos de representaciones lineoangulares

| Compuesto   | Estructura condensada   | Fórmula lineoangular |
|---|---|----------------------|
| hexano  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$                                       |                      |
| 2-hexeno  | $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$                    |                      |
| 3-hexanol   | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |                      |
| 2-ciclohexenona   |   |                      |
| 2-metilciclohexanol                                     |   |                      |
| ácido nicotínico<br>(vitamina, también llamada niacina) |   |                      |

### PROBLEMA 1.10

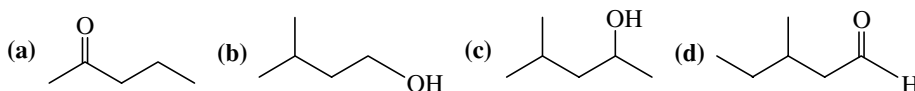
Escriba la estructura de Lewis correspondiente a las siguientes estructuras lineoangulares:

- (a)
- (b)
- (c)
- (d)
- (e)
- (f)
- (g)
- (h)



**PROBLEMA 1.11**

Represente las fórmulas estructurales condensadas correspondientes a las siguientes estructuras lineoangulares:



## 1.11

### Fórmulas moleculares y fórmulas empíricas

Antes de poder escribir las posibles fórmulas estructurales de un compuesto, se necesita saber su fórmula molecular. La **fórmula molecular** simplemente informa del número de átomos de cada elemento que hay en una molécula de un compuesto. Por ejemplo, la fórmula molecular del 1-butanol es  $C_4H_{10}O$ .



1-butanol, fórmula molecular  $C_4H_{10}O$

**Cálculo de la fórmula empírica** Las fórmulas moleculares se pueden determinar mediante un proceso que consta de dos pasos. El primer paso es la determinación de la **fórmula empírica**, o relación relativa entre los elementos presentes en la molécula. Suponga, por ejemplo, que en un compuesto desconocido, por análisis elemental cuantitativo, se encontró que contenía un 40.00% de carbono y un 6.67% de hidrógeno. La masa restante, 53.33%, se supone que era oxígeno. Para pasar esos números a una fórmula empírica, se puede seguir un procedimiento simple:

1. Suponga que la muestra contiene 100 g, por lo que los valores porcentuales dan el número de gramos de cada elemento. Dividiendo el número de gramos de cada elemento por la masa atómica se obtiene el número de moles de ese átomo en los 100 g de muestra.
2. Divida cada uno de los números de moles obtenidos en el paso anterior por el número más pequeño y redondee a la cifra entera más próxima. Este paso ha de conducir a la relación existente, expresada en números enteros, entre los elementos de la molécula.

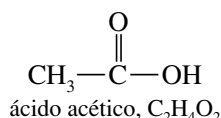
Para el compuesto desconocido, con los datos anteriores y siguiendo los pasos indicados, se obtendrían los siguientes resultados:

$$\begin{array}{lcl} \frac{40.0 \text{ g C}}{12.0 \text{ g/mol}} = 3.33 \text{ mol C;} & \frac{3.33 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} = 1 \\ \frac{6.67 \text{ g H}}{1.01 \text{ g/mol}} = 6.60 \text{ mol H;} & \frac{6.60 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} = 1.98 \approx 2 \\ \frac{53.3 \text{ g O}}{16.0 \text{ g/mol}} = 3.33 \text{ mol O;} & \frac{3.33 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} = 1 \end{array}$$

En el primer cálculo se divide el número de gramos de carbono por 12, el número de gramos de hidrógeno por 1 y el número de gramos de oxígeno por 16. Se comparan los resultados dividiendo todos los valores obtenidos por el número más pequeño, 3.33. El resultado final da una relación de un átomo de carbono por dos de hidrógeno y uno de oxígeno. Este resultado nos dice que la fórmula empírica es  $C_1H_2O_1$  o  $CH_2O$ , que muestra solamente la relación de los elementos. La fórmula molecular puede ser un múltiplo cualquiera de la fórmula empírica, porque cualquier múltiplo también tiene la misma relación numérica entre los átomos de sus elementos. Fórmulas moleculares posibles son  $CH_2O$ ,  $C_2H_4O_2$ ,  $C_3H_6O_3$ ,  $C_4H_8O_4$ , etc.

**Cálculo de la fórmula molecular** ¿Cómo se sabe cuál es la fórmula molecular correcta? Se puede elegir el verdadero múltiplo de la fórmula empírica cuando se conoce la masa molecular. Las masas moleculares de una sustancia se pueden determinar por métodos como el *descenso crioscópico* o el *aumento ebulloscópico* de un disolvente cuando contiene la sustancia desconocida a una concentración molar. Si el compuesto es volátil, se puede convertir en gas y utilizar su volumen para determinar el número de moles por la *ley de los gases ideales*. En la actualidad existen métodos entre los que se incluye la *espectrometría de masas*, que será tratada en el Capítulo 11.

Para el ejemplo anterior (fórmula empírica:  $\text{CH}_2\text{O}$ ) supondremos que la masa molecular es aproximadamente 60. La masa de una unidad de  $\text{CH}_2\text{O}$  es 30, por lo que el compuesto contendrá el doble número de átomos. La fórmula molecular será  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ . Este compuesto podría ser el ácido acético.



En los Capítulos 12, 13 y 15 se usarán técnicas espectroscópicas para determinar la estructura completa de un compuesto una vez que se conozca su fórmula molecular.

### PROBLEMA 1.12

Escriba la fórmula empírica y la fórmula molecular a partir de los análisis elementales siguientes. En cada caso, proponga al menos una estructura que corresponda a la fórmula molecular.

|     | C     | H     | N     | Cl    | PM(*) |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| (a) | 40.0% | 6.67% | 0     | 0     | 90    |
| (b) | 32.0% | 6.67% | 18.7% | 0     | 75    |
| (c) | 37.2% | 7.75% | 0     | 55.0% | 64    |
| (d) | 38.4% | 4.80% | 0     | 56.8% | 125   |

(\*) Peso molecular.

### SUGERENCIA

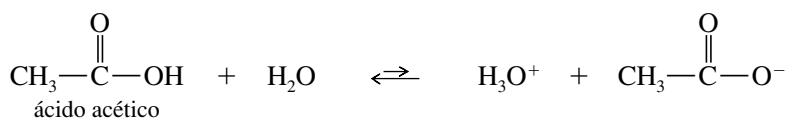
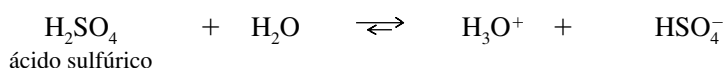
#### PARA RESOLVER PROBLEMAS

Si un análisis elemental no suma el 100%, el porcentaje que falta se supone que es de oxígeno.

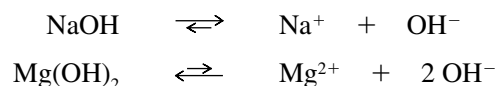
Las propiedades y la reactividad de los ácidos y de las bases son fundamentales para el estudio de la química orgánica. Hay que saber exactamente qué quieren decir los términos **ácido** y **base**. La mayoría de la gente estaría de acuerdo en que el  $\text{H}_2\text{SO}_4$  es un ácido y el  $\text{NaOH}$  una base. ¿El  $\text{BF}_3$  es un ácido o es una base? ¿El etileno ( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ) es un ácido o una base? Para responder a estas preguntas se necesitan entender las tres definiciones diferentes de los ácidos y de las bases: la definición de Arrhenius, la de Brønsted-Lowry y la de Lewis.

La primera clasificación de los compuestos ácidos se hizo basándose en su sabor agrio. Los términos latinos *acidus* (agrio) y *acetum* (vinagre) dieron lugar a los términos actuales de *ácido* y *ácido acético*. Los compuestos alcalinos (bases) eran sustancias que neutralizaban a los ácidos, tales como la caliza y las cenizas de las plantas (en árabe, *al kalai*).

La *teoría de Arrhenius* se desarrolló al final del siglo diecinueve y definía los ácidos como sustancias que se disocian en el agua para formar iones  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Se asumió que los ácidos más fuertes, tales como el ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), se disociaban mucho más que los ácidos débiles, tales como el ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ).



Según la definición de Arrhenius, las bases son sustancias que se disocian en solución acuosa para formar iones hidroxilo. Por otra parte se consideró que las bases fuertes, tales como el  $\text{NaOH}$ , se disociaban más que las débiles o que aquellas que se disuelven moderadamente, como el  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ .



La acidez o basicidad de una solución acuosa (agua) de una sustancia se mide por la concentración de  $\text{H}_3\text{O}^+$  en dicha disolución. Este valor también permite conocer implícitamente la concentración de  $\text{OH}^-$ , ya que estas dos concentraciones están relacionadas entre sí por la constante de ionización del agua:

$$K_w = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = 1.00 \times 10^{-14} \quad (\text{a } 24^\circ\text{C})$$

## 1.12

### Ácidos y bases de Arrhenius

En las soluciones neutras la concentración de  $[\text{H}_3\text{O}^+]$  y de  $[\text{OH}^-]$  son iguales,

$$[\text{H}_3\text{O}^+] = [\text{OH}^-] = 1.0 \times 10^{-7} \text{ M} \text{ en una solución neutra}$$

Las soluciones ácidas y básicas poseen un exceso de  $[\text{H}_3\text{O}^+]$  o de  $[\text{OH}^-]$ , respectivamente.

$$\text{ácidas: } [\text{H}_3\text{O}^+] > 10^{-7} \text{ M} \text{ y } [\text{OH}^-] < 10^{-7} \text{ M}$$

$$\text{básicas: } [\text{H}_3\text{O}^+] < 10^{-7} \text{ M} \text{ y } [\text{OH}^-] > 10^{-7} \text{ M}$$

Como estas concentraciones pueden abarcar un amplio rango de valores, la acidez o basicidad de una solución normalmente se mide en escala logarítmica. El **pH** se define como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la concentración de  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

$$\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}_3\text{O}^+]$$

Una solución neutra tiene un pH de 7, una solución ácida tiene un pH menor que 7 y una solución básica tiene un pH mayor que 7.

### PROBLEMA 1.13

Calcule el pH de las siguientes soluciones:

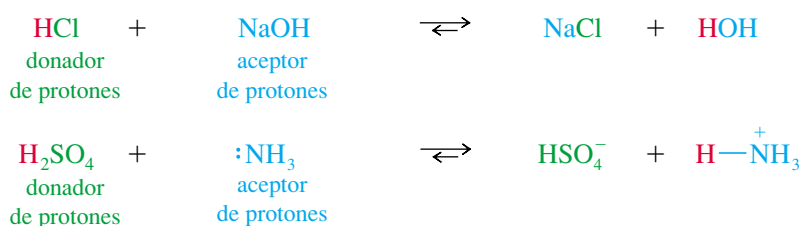
- (a) 5.00 g de HBr en 100 mL de solución acuosa.
- (b) 1.50 g de NaOH en 50 mL de solución acuosa.

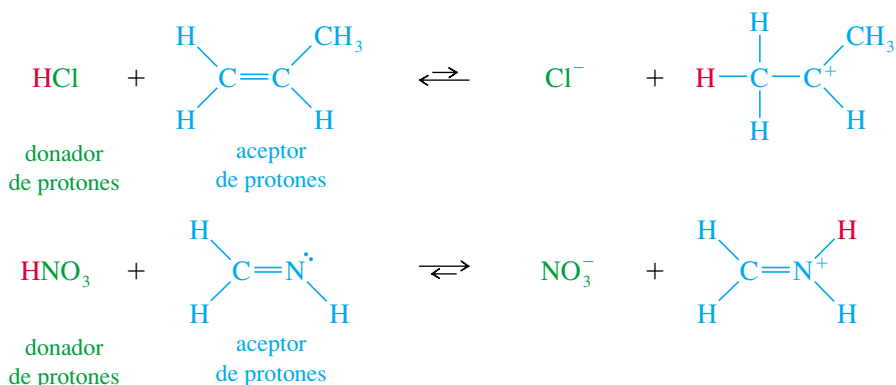
La definición de Arrhenius fue una contribución importante para poder entender muchos ácidos y muchas bases, pero no explica por qué un compuesto como el amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) neutraliza los ácidos, a pesar de no tener un ión hidróxido en su fórmula molecular. En la Sección 1.13 se explica una teoría más versátil de ácidos y bases que incluye al amoníaco y a una variedad más amplia de ácidos y bases orgánicos.

## 1.13 Ácidos y bases de Brønsted-Lowry

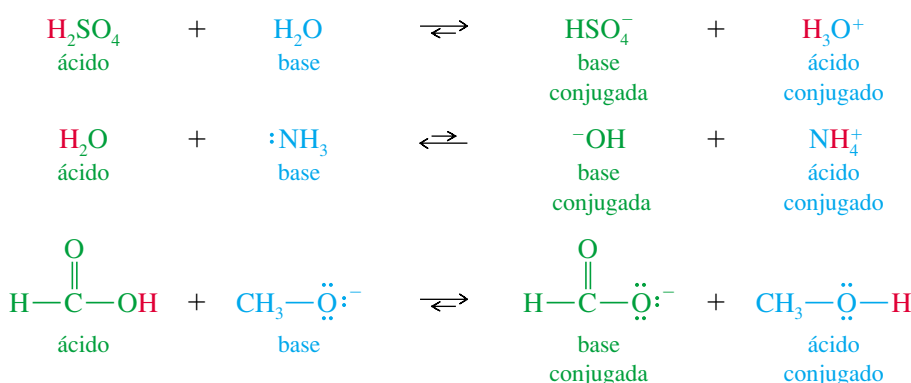
En 1923, Brønsted y Lowry definieron los ácidos y las bases teniendo en cuenta su capacidad de liberar o captar protones, respectivamente. Un **ácido de Brønsted-Lowry** es cualquier especie que puede donar un protón, y una **base de Brønsted-Lowry** es cualquier especie que puede aceptar un protón. Estas definiciones también incluyen todos los ácidos y bases de Arrhenius, ya que los compuestos que se disocian para dar  $\text{H}_3\text{O}^+$  son donadores de protones y los compuestos que se disocian para dar  $\text{OH}^-$  son aceptores de protones (el ión hidróxido acepta un protón para formar  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Además de los ácidos y bases de Arrhenius, la definición de Brønsted-Lowry incluye también las bases que no tienen iones hidróxido, y que pueden aceptar protones. Observe los ejemplos siguientes de ácidos capaces de ceder protones a las bases. El NaOH es una base tanto si se considera la definición de Arrhenius o la de Brønsted-Lowry. Los tres ejemplos siguientes son bases de Brønsted-Lowry pero no bases de Arrhenius, ya que no tienen iones hidróxido.



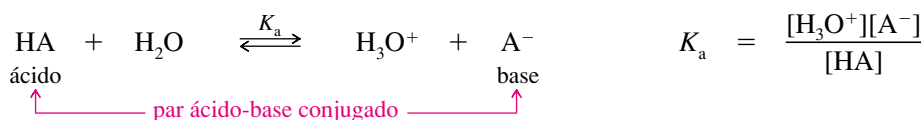


Cuando una base acepta un protón, se convierte en un ácido capaz de devolver ese protón. Cuando un ácido cede un protón, se convierte en una base capaz de aceptar de nuevo ese protón. Uno de los principios más importantes de la definición de Brønsted-Lowry es el concepto de **ácidos y bases conjugados**. Por ejemplo, el  $\text{NH}_3$  y el  $\text{NH}_4^+$  forman un par de ácido y base conjugados; el  $\text{NH}_3$  es la base, cuando acepta un protón, se transforma en el ácido conjugado,  $\text{NH}_4^+$ . Muchos compuestos (por ejemplo, el agua) pueden reaccionar como un ácido o como una base. A continuación se dan algunos ejemplos de pares ácido-base conjugados:



### 1.13A Fuerza de los ácidos

La fuerza de un ácido de Brønsted-Lowry se expresa de forma similar a la definición de Arrhenius, teniendo en cuenta su grado de ionización en agua. La reacción general de un ácido (HA) con agua es la siguiente:



A la  $K_a$  se la conoce con el nombre de *constante de disociación del ácido* y su valor indica la fuerza relativa del ácido. Cuanto más fuerte es el ácido, más se disocia, dando un valor de  $K_a$  mayor. Las constantes de disociación de un ácido varían en un intervalo amplio. Los ácidos fuertes se ionizan casi completamente en agua y sus constantes de disociación son superiores a 1. La mayoría de los ácidos orgánicos son ácidos débiles, con valores de  $K_a$  menores que  $10^{-4}$ . Muchos compuestos orgánicos son ácidos extremadamente débiles; por ejemplo, el metano y el etano tienen un carácter ácido muy débil, su  $K_a$  es inferior a  $10^{-40}$ .

Debido a este amplio margen de valores, las constantes de disociación ácida frecuentemente se expresan en escala logarítmica. El  $\text{p}K_a$  de un ácido se define de forma parecida al pH: logaritmo (en base 10), con signo negativo, de la  $K_a$ .

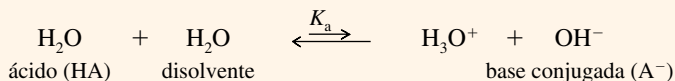
$$\text{p}K_a = -\log_{10} K_a$$

**PROBLEMA RESUELTO 1.3**

Calcule la  $K_a$  y el  $pK_a$  del agua.

**SOLUCIÓN**

El equilibrio que define la  $K_a$  del agua es:



El agua se comporta en esta disolución como ácido y como disolvente. La expresión del equilibrio es:

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

Donde  $[\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = 1.00 \times 10^{-14}$ , constante del producto de ionización del agua.

La concentración de moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  en el agua simplemente es el número de moles de agua en 1 L (aproximadamente 1 kg).

$$\frac{1000 \text{ g/L}}{18 \text{ g/mol}} = 55.6 \text{ mol/L}$$

Haciendo la sustitución:

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} = \frac{1.00 \times 10^{-14}}{55.6} = 1.8 \times 10^{-16} \text{ M}$$

El logaritmo de  $1.8 \times 10^{-16}$  es  $-15.7$ , por lo que el  $pK_a$  del agua es  $15.7$ .

**SUGERENCIA  
PARA RESOLVER PROBLEMAS**

En la mayor parte de los casos, el  $pK_a$  de un ácido coincide con el valor del pH de un ácido disociado en un 50%. A un pH menor (más ácido), el ácido estará menos disociado; a un pH mayor (más básico), el ácido estará más disociado.

Los ácidos fuertes generalmente tienen valores de  $pK_a$  próximos a 0 y los ácidos débiles, como la mayoría de los ácidos orgánicos, tienen valores superiores a 4. *Los ácidos más débiles tienen valores de  $pK_a$  más elevados.* La Tabla 1.5 recoge los valores de  $K_a$  y  $pK_a$  de algunos de los compuestos inorgánicos y orgánicos más habituales. Observa que los valores de  $pK_a$  aumentan cuando los valores de  $K_a$  disminuyen.

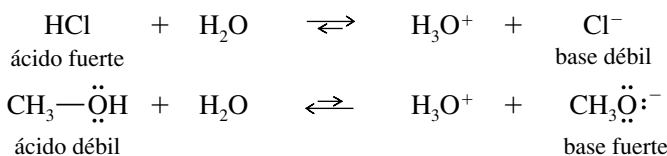
**PROBLEMA 1.14**

El amoníaco se encuentra en la Tabla 1.5 de dos formas, la forma básica y su ácido conjugado.

- Explique cómo el amoníaco puede actuar como base y como ácido. ¿Cuál de estas dos formas es más habitual en las soluciones acuosas?
- Explique por qué el agua puede actuar como ácido y como base.
- Explique por qué el metanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) puede comportarse como ácido y como base. Escriba una ecuación para la reacción del metanol con el ácido sulfúrico.

**1.13B Fuerza de las bases**

La fuerza de un ácido es inversa a la fuerza de su base conjugada. Si un ácido (HA) es fuerte, su base conjugada ( $\text{A}^-$ ) será débil, al ser estable en su forma aniónica; de lo contrario, el ácido HA no perdería fácilmente sus protones. Por lo tanto, la base conjugada de un ácido fuerte será una base débil. Por otra parte, si un ácido es débil, su conjugado es una base fuerte.

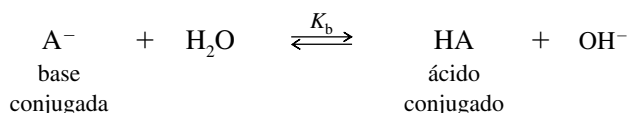


En la reacción de un ácido con una base, el equilibrio generalmente está desplazado hacia la formación de los ácidos y bases *débiles*. Por ejemplo, en las reacciones anteriores, el  $\text{H}_3\text{O}^+$  es un ácido más débil que el HCl, pero un ácido más fuerte que el  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; esto conlleva que el  $\text{H}_2\text{O}$  sea una base más fuerte que el  $\text{Cl}^-$ , pero más débil que el  $\text{CH}_3\text{O}^-$ .

**TABLA 1.5** Fuerza relativa de algunos ácidos inorgánicos y orgánicos frecuentes, y sus bases conjugadas

|                | Ácido  |   | Base conjugada | $K_a$                 | $pK_a$ |
|----------------|--|---|----------------|-----------------------|--------|
| ácidos fuertes | <b>HCl</b><br>ácido clorhídrico                                      | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + Cl^-$   | ion cloruro    | $1.6 \times 10^2$     | -2.2   |
|                | <b>HF</b><br>ácido fluorhídrico                                      | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + F^-$  | ion fluoruro   | $6.8 \times 10^{-4}$  | 3.17   |
|                | $\begin{array}{c} O \\    \\ H-C-OH \end{array}$<br>ácido fórmico    | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + \begin{array}{c} O \\    \\ H-C-O^- \end{array}$    | ion formiato   | $1.7 \times 10^{-4}$  | 3.76   |
|                | $\begin{array}{c} O \\    \\ CH_3-C-OH \end{array}$<br>ácido acético | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + \begin{array}{c} O \\    \\ CH_3-C-O^- \end{array}$ | acetano ion    | $1.8 \times 10^{-5}$  | 4.74   |
| ácidos débiles | <b><math>H-C \equiv N:</math></b><br>ácido cianhídrico               | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + :C \equiv N:$                                       | ion cianuro    | $6.0 \times 10^{-10}$ | 9.22   |
|                | <b><math>^+NH_4</math></b><br>ion amonio                             | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + :NH_3$  | amoniaco       | $5.8 \times 10^{-10}$ | 9.24   |
|                | <b><math>CH_3-OH</math></b><br>alcohol metílico                      | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + CH_3O^-$  | metóxido ion   | $3.2 \times 10^{-16}$ | 15.5   |
|                | <b><math>H_2O</math></b><br>agua                                     | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + HO^-$   | ion hidróxido  | $1.8 \times 10^{-16}$ | 15.7   |
| muy débil      | <b><math>NH_3</math></b><br>amoniaco                                 | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + :\ddot{N}H_2$                                       | ion amiduro    | $10^{-33}$            | 33     |
| no ácido       | <b><math>CH_4</math></b><br>metano                                   | $+ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + :\ddot{C}H_3$                                       | anión metilo   | $<10^{-40}$           | $>40$  |

La fuerza de una base se mide de forma similar a la de los ácidos, usando la constante de equilibrio de la reacción de hidrólisis:



La constante de equilibrio ( $K_b$ ) para esta reacción se conoce con el nombre de *constante de disociación de la base* para la base  $A^-$ . Debido a que esta constante tiene un amplio rango de valores, frecuentemente se expresa en forma logarítmica. El  $pK_b$  se define como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la  $K_b$ .

$$K_b = \frac{[HA][OH^-]}{[A^-]} \quad pK_b = -\log_{10} K_b$$

Cuando se multiplica  $K_a$  por  $K_b$ , se puede apreciar cómo la acidez de un ácido está relacionada con la basicidad de su base conjugada:

Las propiedades ácido-base de muchos productos naturales son importantes de cara a su aislamiento, a su distribución en el cuerpo y a justificar sus efectos terapéuticos. Por ejemplo, la morfina (p. 2), que se aísla de las adormideras (opio), llega al cerebro como base libre, en la que el nitrógeno no está cargado. Sin embargo, son sus especies cargadas las que actúan como analgésicas.

$$(K_a)(K_b) = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \frac{[\text{HA}][\text{OH}^-]}{[\text{A}^-]} = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = 1.0 \times 10^{-14}$$

constante del producto de ionización del agua

$$(K_a)(K_b) = 10^{-14}$$

Aplicando logaritmos:

$$\text{p}K_a + \text{p}K_b = -\log 10^{-14} = 14$$

El producto de  $K_a$  por  $K_b$  siempre es igual a la constante del producto iónico del agua,  $10^{-14}$ . Si el valor de  $K_a$  es grande, el valor de  $K_b$  será pequeño; es decir, cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada. De forma similar, un valor pequeño de  $K_a$  (ácido débil) implica un valor grande de  $K_b$  (base fuerte).

Cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada.

Cuanto más débil es un ácido, más fuerte es su base conjugada.

Las reacciones ácido-base favorecen la formación de ácidos más débiles y/o bases más débiles.

## SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

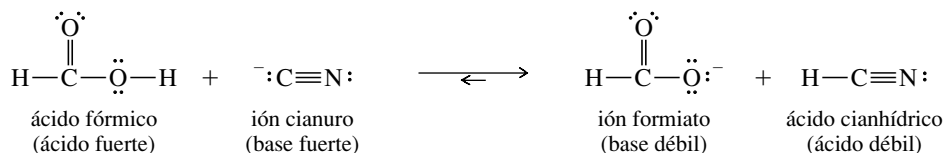
Un ácido donará un protón a la base conjugada de cualquier ácido que sea más débil (menor  $K_a$  o mayor  $\text{p}K_a$ ).

### PROBLEMA 1.15 (parcialmente resuelto)

Escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones ácido-base. Utilice la información de la Tabla 1.5 para predecir si el equilibrio favorecerá a los reactivos o a los productos.

- |  |  |
|--|--|
| (a) $\text{HCOOH} + ^-\text{CN}$           | (b) $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{CH}_3\text{OH}$ |
| (c) $\text{CH}_3\text{OH} + \text{NaNH}_2$ | (d) $\text{NaOCH}_3 + \text{HCN}$                    |
| (e) $\text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$      | (f) $\text{H}_3\text{O}^+ + \text{CH}_3\text{O}^-$   |

**Solución para (a):** el ión cianuro es la base conjugada del HCN; puede aceptar un protón del ácido fórmico:



Observando la Tabla 1.5, se aprecia que el ácido fórmico ( $\text{p}K_a = 3.76$ ) es un ácido más fuerte que el HCN ( $\text{p}K_a = 9.22$ ) y que el cianuro es una base más fuerte que el formiato. Resultan favorecidos, pues, los productos ácido y base más débiles.

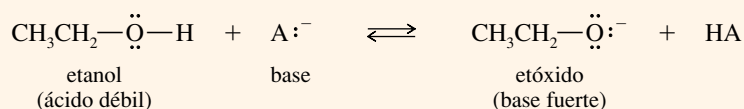
### PROBLEMA RESUELTO 1.4

Cada uno de los compuestos siguientes puede actuar como un ácido. Escriba la reacción de cada compuesto con una base general ( $\text{A}^-$ ) y la estructura de Lewis de la base conjugada que se obtiene.

- |                                       |                              |                              |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ | (b) $\text{CH}_3\text{NH}_2$ | (c) $\text{CH}_3\text{COOH}$ |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|

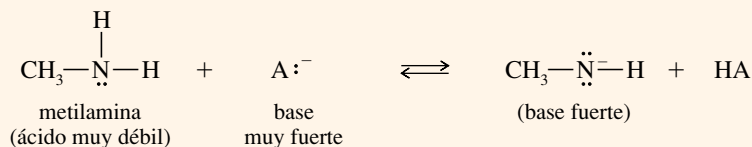
#### SOLUCIÓN

- (a) El etanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) puede perder el protón del grupo  $\text{O}-\text{H}$  para formar una base conjugada que es un ión orgánico análogo al ión hidroxilo.

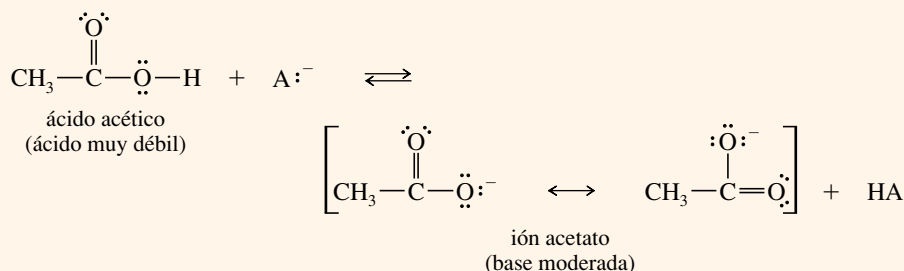


(Los protones del grupo  $\text{C}-\text{H}$  son mucho menos ácidos que los protones del grupo  $\text{O}-\text{H}$ , porque el carbono es menos electronegativo que el oxígeno y, por lo tanto, la carga negativa es menos estable en el carbono.)

- (b) La metilamina ( $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) es un ácido muy débil. Una base muy fuerte le puede sustraer un protón y dar lugar a una base conjugada fuerte.



- (c) El ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) es un ácido moderadamente fuerte. Su base conjugada es el ión acetato que está estabilizado por resonancia.

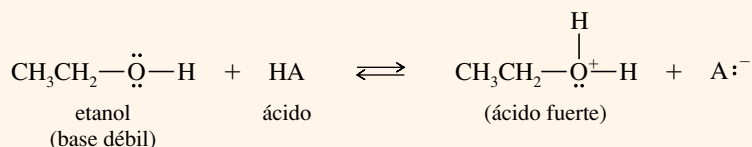


### PROBLEMA RESUELTO 1.5

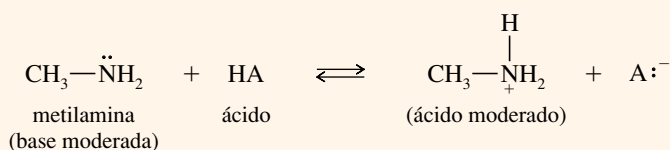
Cada uno de los compuestos del Problema resuelto 1.4 también pueden reaccionar como una base. Escriba la reacción de cada compuesto con un ácido general (HA) y las estructuras de Lewis del ácido conjugado que se obtiene.

### SOLUCIÓN

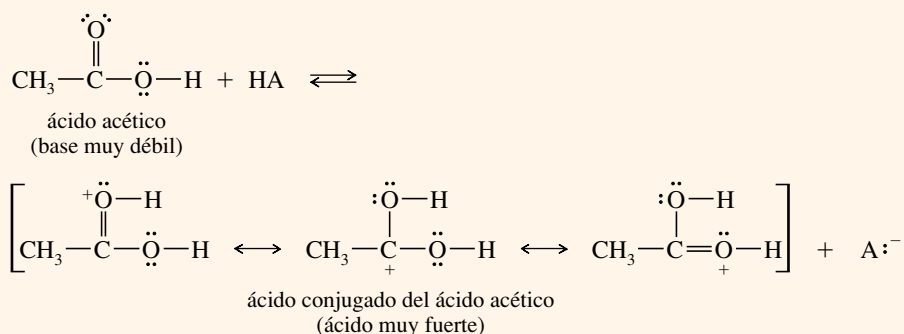
- (a) El etanol puede protonarse en su átomo de oxígeno. Observe que uno de los pares solitarios del oxígeno forma el nuevo enlace O—H.



- (b) El átomo de nitrógeno de la metilamina tiene un par de electrones que pueden enlazarse con un protón.



- (c) El ácido acético tiene electrones no enlazantes en los dos átomos de oxígeno. Cada uno de estos átomos de oxígeno podría protonarse, pero la protonación de oxígeno que forma parte del doble enlace está favorecida porque la protonación de este oxígeno da lugar a un ácido conjugado simétrico y estabilizado por resonancia.





**PROBLEMA 1.16**

El Problema resuelto 1.5(c) muestra la protonación del oxígeno con doble enlace del ácido acético. Escriba el producto obtenido de la protonación en el otro oxígeno ( $\text{—OH}$ ). Explique por qué la protonación del oxígeno con doble enlace está favorecida.

**PROBLEMA 1.17**

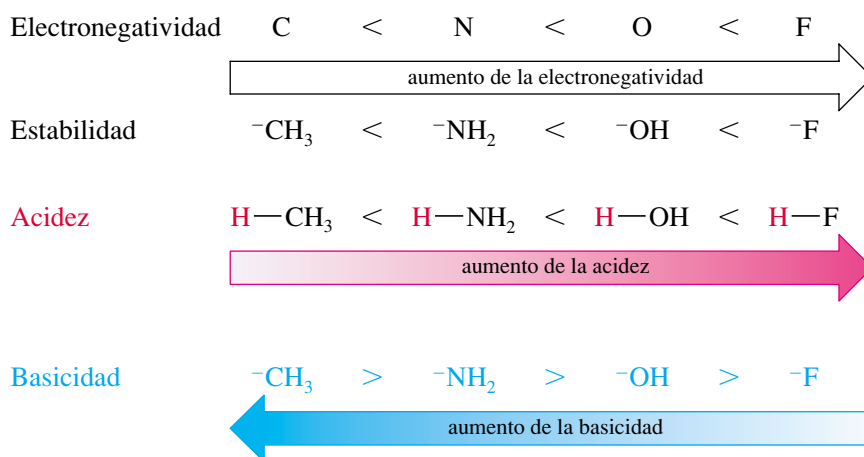
- (a) Ordene por orden decreciente de acidez el etanol, la metilamina y el ácido acético.  
 (b) Ordene por orden decreciente de basicidad el etanol, la metilamina ( $\text{p}K_b = 3.36$ ) y el ión etóxido ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ ). En cada caso, explique las razones de este orden.

**1.13C Efectos estructurales en la acidez**

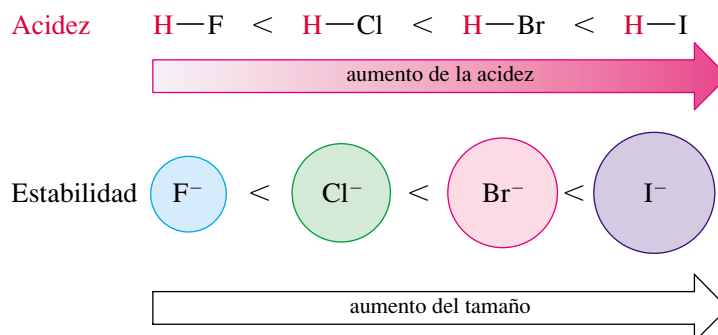
Cuando se observa una estructura, ¿cómo se puede predecir si el compuesto será un ácido fuerte o débil, o bien si no tendrá nada de carácter ácido? Según la teoría de Brønsted-Lowry, un ácido (HA) es un compuesto que ha de contener un átomo de hidrógeno que puede ser cedido como un protón. Un ácido fuerte debe formar una base conjugada estable ( $\text{A}^-$ ) después de perder el protón.

La estabilidad de la base conjugada es una buena guía para conocer la fuerza del ácido. Los aniones más estables tienden a ser bases más débiles y sus ácidos conjugados tienden a ser ácidos más fuertes. Algunos de los factores que afectan a la estabilidad de las bases conjugadas son la electronegatividad, el tamaño y la resonancia.

**Electronegatividad** Cuanto más electronegativo sea un elemento, será capaz de adquirir una carga negativa con más facilidad, lo que dará lugar a una base conjugada más estable y a un ácido fuerte. La electronegatividad aumenta de izquierda a derecha en la tabla periódica.



**Tamaño** La carga negativa de un anión es más estable cuando se distribuye sobre una región del espacio más amplia. Si se considera una columna de la tabla periódica, la acidez aumenta hacia abajo, a medida que el tamaño de los elementos aumenta.



**Estabilización por resonancia** La carga negativa de una base conjugada puede estar deslocalizada entre dos o más átomos, y estabilizada por resonancia. Dependiendo de la electronegatividad que tengan esos átomos y de cómo se comparta esa carga, la deslocalización por resonancia con frecuencia es el efecto dominante que ayuda a la estabilización del anión. Observe las bases conjugadas siguientes:

| Base conjugada  | Ácido  | pK <sub>a</sub>          |
|---|--|--------------------------|
| $\text{CH}_3\text{CH}_2-\ddot{\text{O}}:^-$<br>ión etóxido  | $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{OH}$<br>etanol   | 15.9<br>(ácido débil)    |
| $\left[ \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\cdot\cdot}{\parallel}}\text{C}-\ddot{\text{O}}:^- \longleftrightarrow \text{CH}_3-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\parallel}}\text{C}=\ddot{\text{O}}:^- \right]$<br>ión acetato   | $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$<br>ácido acético         | 4.74<br>(ácido moderado) |
| $\left[ \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\cdot\cdot}{\parallel}}\text{S}-\ddot{\text{O}}:^- \longleftrightarrow \text{CH}_3-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\parallel}}\text{S}=\ddot{\text{O}}:^- \longleftrightarrow \text{CH}_3-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\parallel}}\text{S}=\ddot{\text{O}}:^- \right]$<br>ión metanosulfonato | $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}-\text{OH}$<br>ácido metanosulfónico | -1.2<br>(ácido fuerte)   |

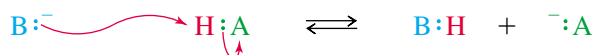
El ión etóxido es el más fuerte de las tres bases anteriores. El etóxido tiene una carga negativa localizada en un átomo de oxígeno; el ión acetato tiene una carga negativa compartida por dos átomos de oxígeno y el ión metanosulfonato tiene una carga negativa extendida sobre tres átomos de oxígeno. Los valores de los pK<sub>a</sub> de los ácidos conjugados de esos aniones muestran que los ácidos son más fuertes si su desprotonación da lugar a bases conjugadas estabilizadas por resonancia.

### PROBLEMA 1.18

Escriba las ecuaciones correspondientes a las reacciones ácido-base siguientes. Señale los ácidos y bases conjugados y justifique, si es el caso, su estabilización por resonancia escribiendo las posibles formas resonantes. Prediga si el equilibrio está desplazado hacia los reactivos o hacia los productos.

- (a)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{NH}^-$       (b)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH} + \text{CH}_3\text{NHCH}_3$   
 (c)  $\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{SO}_4$       (d)  $\text{NaOH} + \text{H}_2\text{S}$   
 (e)  $\text{CH}_3\text{NH}_3^+ + \text{CH}_3\text{O}^-$       (f)  $\text{CH}_3\text{O}^- + \text{CH}_3\text{COOH}$   
 (g)  $\text{CH}_3\text{SO}_3^- + \text{CH}_3\text{COOH}$

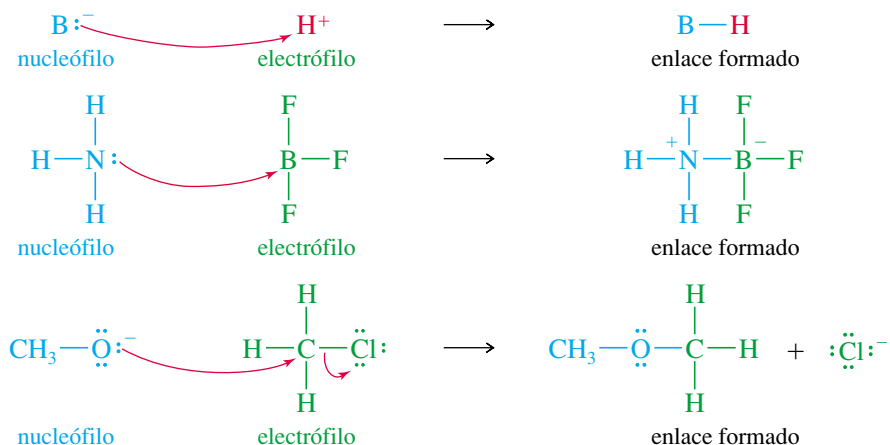
La definición de Brönsted-Lowry de ácidos y bases depende de la transferencia de un protón del ácido a la base. La base utiliza un par de electrones no enlazantes para formar un enlace con el protón. G. N. Lewis pensó que esta clase de reacciones no necesitaba obligatoriamente un protón para tener lugar. Una base podría usar su par solitario de electrones para enlazarse a algún otro átomo deficiente en electrones. En efecto, puede haber reacciones ácido-base desde el punto de vista de los *enlaces* que se forman y rompen, sin necesidad de que se transfiera un protón. La siguiente reacción muestra la transferencia del protón haciendo hincapié en los enlaces que se forman y que se rompen. Los químicos orgánicos utilizan de forma rutinaria flechas curvadas para mostrar el movimiento de los electrones que participan,



Las **bases de Lewis** son especies con electrones no enlazantes que pueden ser cedidos para formar nuevos enlaces. Los **ácidos de Lewis** son especies que pueden aceptar esos pares de electrones para formar nuevos enlaces. Debido a que un ácido de Lewis *acepta* un par de electrones, se le conoce como **electrófilo**, palabra derivada del griego, que significa «amante de electrones». A la base de Lewis se le llama **nucleófilo**, o «amante de los núcleos», ya que cede electrones a un núcleo que tenga un orbital vacío (o prácticamente vacío). En este libro, a veces se usan caracteres coloreados para enfatizar: azul para los nucleófilos, verde para los electrófilos y ocasionalmente rojo para los protones ácidos.

## 1.14 Ácidos y bases de Lewis

Las definiciones ácido-base de Lewis incluyen reacciones que no tienen ninguna relación con los protones. A continuación se muestran algunos ejemplos de reacciones ácido-base de Lewis. Observe que los ácidos y las bases de Brønsted-Lowry también están incluidos dentro de la definición de Lewis, siendo el protón un electrófilo. Las flechas curvadas (rojas) se usan para mostrar el movimiento de los electrones, generalmente desde el nucleófilo al electrófilo.

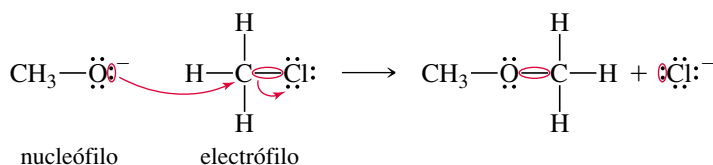


Algunos de los términos asociados con los ácidos y bases poseen significados específicos en química orgánica. Cuando un químico orgánico utiliza el término *base*, normalmente quiere decir «aceptor de protones» (una base de Brønsted-Lowry). De manera similar, el término *ácido* normalmente implica a un protón ácido (un ácido de Brønsted-Lowry). Cuando una reacción ácido-base implica la formación de un enlace con otro elemento (especialmente carbono), un químico orgánico denomina al donador de electrones *nucleófilo* (base de Lewis) y al aceptor de electrones, *electrófilo* (ácido de Lewis).

Las **flechas curvadas** se utilizan para mostrar el movimiento de un par de electrones *desde el donador de electrones al aceptor de electrones*. El movimiento de cada par de electrones implicado en formar o romper enlaces se indica por sus propias flechas separadas, como se muestra en las reacciones anteriores. En este libro, estas flechas curvadas se dibujan siempre en rojo. En la reacción anterior del  $CH_3O^-$  con  $CH_3Cl$ , una flecha curvada muestra el par solitario del oxígeno formando un enlace con el carbono; otra flecha curvada muestra que el par enlazante del  $C-Cl$  se separa del átomo de carbono y se transforma en un par solitario formando el ión  $Cl^-$ .

## SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Utilice una flecha curvada para cada par de electrones que participen en la reacción.



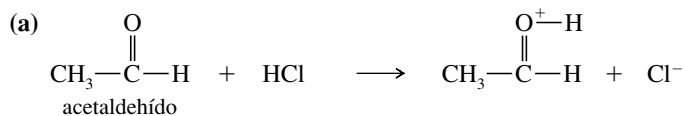
La flecha curvada se usa universalmente para seguir el camino del movimiento de los electrones en las reacciones; en este libro también se ha utilizado (en la Sección 1.9, por ejemplo) para seguir el movimiento de los electrones en las estructuras de resonancia, con objeto de representar el supuesto «flujo electrónico» cuando se pasaba de una estructura de resonancia a otra. Recuerde que los electrones no «fluyen» en las estructuras de resonancia, simplemente están deslocalizados. Este formalismo de las flechas nos ayuda, sin embargo, a comprender la interconversión entre las formas resonantes. Estas flechas curvadas se usan constantemente para seguir el camino de los electrones, tanto en el cambio de reactivos a productos como cuando imaginamos nuevas estructuras resonantes adicionales de un híbrido de resonancia.

### PROBLEMA 1.19 (parcialmente resuelto)

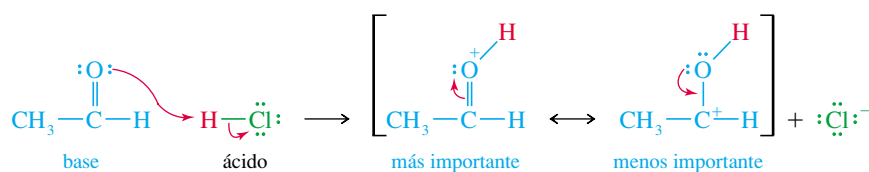
En las siguientes reacciones ácido-base:

- (1) Determine qué especies actúan como ácidos y cuáles como bases.
- (2) Utilice las flechas curvadas para mostrar el movimiento de los pares de electrones de las reacciones, así como el movimiento imaginario de electrones en los híbridos de resonancia de los productos.

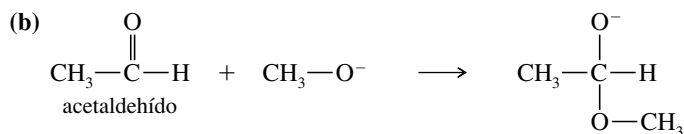
(3) Indique qué reacciones son las más apropiadas para poderlas incluir dentro de las reacciones ácido-base de Brønsted-Lowry.



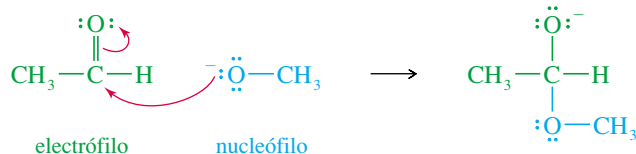
En esta reacción hay transferencia del protón del HCl al grupo C=O del acetaldehído, por tanto, es una reacción ácido-base de Brønsted-Lowry, donde el HCl actúa como ácido (donador de protones) y el acetaldehído actúa como base (aceptor de protones). Antes de dibujar una flecha curvada, recuerde que las flechas deben mostrar el movimiento de los electrones *desde* el donador del par de electrones (la base) *hasta* el aceptor del par de electrones (el ácido). Una flecha debe ir *desde* los electrones no enlazantes del acetaldehído *hasta* el átomo de hidrógeno del HCl y el enlace del ácido clorhídrico se ha de romper, con la formación del ión cloruro que ha captado los electrones del enlace H—Cl. Dibujar las flechas es fácil después de haber representado correctamente estructuras de Lewis de todos los reactivos y productos.



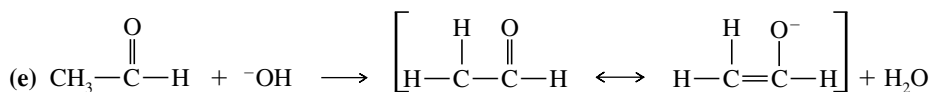
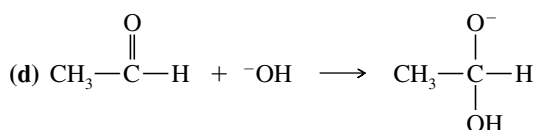
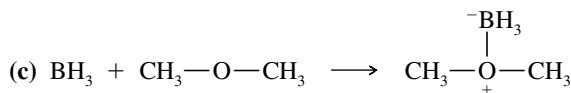
Las formas de resonancia del producto muestran que un par de electrones puede moverse entre el átomo de oxígeno y el enlace pi del C=O. La carga positiva está deslocalizada sobre los átomos de carbono y de oxígeno, con la mayor parte de la carga positiva sobre el oxígeno, ya que todos los octetos están completos en esa estructura de resonancia.



En este caso, ningún protón se ha transferido, por lo que no es una reacción ácido-base de Brønsted-Lowry. En su lugar, se ha formado un enlace entre el átomo de carbono del grupo C=O y el átomo de oxígeno del grupo CH<sub>3</sub>—O<sup>−</sup>. Dibujar las estructuras de Lewis ayuda a ver que el grupo CH<sub>3</sub>—O<sup>−</sup> (el nucleófilo en esta reacción) cede los electrones para formar el nuevo enlace con el acetaldehído (el electrófilo). Este resultado concuerda con la intuición de que un ión cargado negativamente es probablemente rico en electrones y por tanto un donador de electrones.



Observe que el acetaldehído actúa como nucleófilo (base) en (a) y como electrófilo en (b). Como la mayoría de los compuestos orgánicos, el acetaldehído puede ser tanto un ácido como una base. Actúa como una base si se le añade un ácido lo suficientemente fuerte para que ceda un par de electrones o capte un protón.



## SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las flechas curvadas se utilizan en los mecanismos para mostrar el *flujo de electrones* y no el movimiento de los átomos. Estas flechas curvadas se usarán constantemente a lo largo de este curso.

## Glosario del Capítulo 1

Cada capítulo finaliza con un glosario que recoge los términos nuevos más importantes del capítulo. Estos glosarios son más que un diccionario en el que se buscan términos desconocidos conforme se los vaya encontrando (el índice sirve para este propósito). El glosario es una de las herramientas para revisar el capítulo, se puede leer cuidadosamente para saber si se entienden y se recuerdan todos los términos químicos mencionados. Cualquier concepto que no resulte familiar debería ser revisado volviendo a la página que aparece numerada en el mismo.

**Ácido conjugado** El ácido que resulta de la protonación de una base. (p. 23)

**Ácido de Lewis, base de Lewis.** Véase ácidos y bases.

**Ácidos y bases** (pp. 21-31)

(definiciones de Arrhenius)

**Ácido:** se disocia en agua para dar  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

**Base:** se disocia en agua para dar  $\text{OH}^-$ .

(definiciones de Brønsted-Lowry)

**Ácido:** donador de protones.

**Base:** aceptor de protones.

(definiciones de Lewis)

**Ácido:** aceptor de un par de electrones (electrófilo).

**Base:** donador de un par de electrones (nucleófilo).

**Base conjugada** La base que resulta de la pérdida de un protón de un ácido. (p. 23)

**Cargas formales** Método para hacer un seguimiento de las cargas, el cual permite mostrar qué carga habría en una determinada estructura de Lewis. (p. 11)

**Densidad electrónica** Probabilidad relativa de encontrar un electrón en una cierta región del espacio. (p. 3)

**Electrófilo** Aceptor de un par de electrones. (p. 29)

**Electronegatividad** Medida de la capacidad de un elemento para atraer electrones. Los elementos con electronegatividades más altas atraen a los electrones con más fuerza. (p. 10)

**Electrones de valencia** Electrones que se encuentran en la capa externa más alejada del núcleo. (p. 6)

**Electrones no enlazantes** Electrones de valencia que no se utilizan en el enlace. A un par de electrones no enlazantes con frecuencia se le denomina **par solitario**. (p. 7)

**Enlace covalente** Enlace que se forma por la compartición de electrones en la región que hay entre dos núcleos. (p. 7)

**Enlace sencillo:** enlace covalente en el que se comparte un par de electrones. (p. 8)

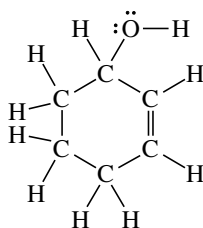
**Enlace doble:** enlace covalente en el que se comparte dos pares de electrones. (p. 8)

**Enlace triple:** enlace covalente en el que se comparte tres pares de electrones. (p. 8)

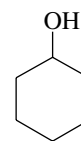
**Enlace covalente polar** Enlace covalente en el que los electrones se comparten de forma desigual. Cuando los electrones están igualmente compartidos se llama **enlace covalente no polar**. (p. 9)

**Enlace iónico** Enlace que se produce por la atracción de iones que tienen carga opuesta. El enlace iónico normalmente da lugar a la formación de una gran estructura cristalina en tres dimensiones. (p. 7)

**Estructura de Lewis** Fórmula estructural que muestra todos los electrones de valencia, con los enlaces simbolizados por líneas (—) o por pares de puntos, y los electrones no enlazantes simbolizados por puntos. (p. 7)



estructura de Lewis del 2-ciclohexenol



2-ciclohexenol  
fórmula lineoangular equivalente

**Flechas curvadas** El dibujar flechas curvadas es un método que se utiliza para seguir el camino de los electrones cuando se mueven desde el nucleófilo al electrófilo (o dentro de una molécula) durante el transcurso de una reacción. (p. 30)

**Fórmula empírica** Relación numérica de los átomos en un compuesto. (p. 20). Véase también **fórmula molecular**.

**Fórmula lineoangular (estructura esquelética o de barras)** Fórmula estructural con enlaces representados por líneas; los átomos de carbono son los puntos de encuentro entre dos líneas o el final de la línea cuando está en el extremo de la cadena. Los átomos de nitrógeno, de oxígeno y los halógenos se representan, pero los átomos de hidrógeno no. Se supone que cada átomo de carbono tiene los hidrógenos suficientes para que en total tenga cuatro enlaces. (p. 19)

**Fórmula molecular** Número de átomos de cada elemento que forman parte de una molécula de un compuesto. La **fórmula empírica** simplemente da la relación de los átomos de los diferentes elementos. Por ejemplo, la fórmula molecular de la glucosa es  $C_6H_{12}O_6$ ; su fórmula empírica es  $CH_2O$ . Ni la fórmula empírica ni la fórmula molecular dan información estructural. (p. 4)

**Fórmulas estructurales** Una **fórmula estructural completa** (tal como una estructura de Lewis) muestra todos los átomos y enlaces en la molécula. Una **fórmula estructural condensada** muestra cada átomo central y los átomos con los que está enlazado. Una **fórmula lineoangular** supone que hay un átomo de carbono donde dos líneas se encuentren, o donde la línea comience o termine. Véanse los ejemplos de la Sección 1.10. (p. 17)

**Híbrido de resonancia** Molécula o ión para el cual se pueden representar dos o más estructuras de Lewis válidas, diferenciándose solamente en la posición de los electrones de valencia. Estas estructuras de Lewis se conocen como **formas de resonancia** o **estructuras de resonancia**. Las formas de resonancia individuales no existen, pero se puede estimar sus energías relativas. A las estructuras más importantes (de energía más baja) se las conoce como **contribuyentes mayores**, y a las estructuras menos importantes (energía más alta), como **contribuyentes menores**. Cuando una carga se reparte entre dos o más átomos por resonancia, se dice que está **deslocalizada** y que la molécula está **estabilizada por resonancia**. (pp. 13-16)

**Isótopos** Átomos con el mismo número de protones pero diferente número de neutrones. Átomos del mismo elemento pero con diferentes masas atómicas. (p. 3)

**Mapa de potencial electrostático (MPE)** Representación molecular calculada por computador que utiliza colores para mostrar la distribución de carga en una molécula. En la mayoría de los casos, el MPE utiliza el color rojo para indicar las regiones ricas en electrones (potencial electrostático más negativo) y azul para indicar las regiones pobres en electrones (potencial electrostático más positivo). Los colores intermedios naranja, amarillo y verde indican regiones con potenciales electrostáticos intermedios. (p. 10)

**Momento dipolar ( $\mu$ )** Medida de la polaridad de un enlace (o una molécula), proporcional al producto de la separación de cargas por la longitud de enlace. (p. 10)

**Nodo** Región de un orbital con densidad electrónica cero. (p. 4)

**Nucleófilo** Donador de par de electrones (base de Lewis). (p. 29)

**Orbital** Estado de energía permitida para un electrón que rodea a un núcleo; función de probabilidad que define la distribución de la densidad electrónica en el espacio. El *principio de exclusión de Pauli* afirma que un orbital sólo puede ser ocupado por dos electrones, como máximo, si los espines de éstos están apareados. (p. 3)

**Orbitales degenerados** Orbitales con energías idénticas. (p. 4)

**Par solitario** Par de electrones no enlazantes. (p. 7)

**pH** Medida de la acidez de una solución, definido como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la concentración de  $H_3O^+$ .  $pH = -\log_{10}[H_3O^+]$ . (p. 22)

**Plano nodal** Región plana (plano) del espacio con densidad electrónica cero. (p. 4)

**Química orgánica** Definición nueva: química de los compuestos de carbono. Definición antigua: estudio de los compuestos derivados de los organismos vivos y sus productos naturales. (p. 1)

**Regla de Hund** Cuando hay dos orbitales o más con la misma energía (orbitales degenerados) vacíos, la configuración de energía más baja se consigue colocando los electrones en orbitales diferentes (con espines paralelos), mejor que colocándolos apareados en el mismo orbital. (p. 6)

**Regla del octeto** Los átomos generalmente se enlazan para que sus capas de valencia se completen con electrones (configuración de gas noble). Para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica, esta configuración tiene ocho electrones de valencia. (p. 6)

**Valencia** Número de enlaces que normalmente forma un átomo. (p. 9)

**Vitalismo** Creencia en que la síntesis de compuestos orgánicos requiere la presencia de una «fuerza vital». (p. 1)

### Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 1

1. Escribir e interpretar las fórmulas estructurales de Lewis, condensadas y lineoangulares. Indicar qué átomos tienen cargas formales.
2. Escribir formas de resonancia y usarlas para predecir la estabilidad.
3. Calcular fórmulas empíricas y moleculares de composiciones elementales.
4. Predecir la acidez y la basicidad relativa basada en la estructura, en el enlace y en la resonancia de los pares ácido-base conjugados.
5. Calcular, usar e interpretar los valores de  $K_a$  y  $pK_a$ .
6. Identificar nucleófilos (bases de Lewis) y electrófilos (ácidos de Lewis) y escribir ecuaciones de reacciones ácido-base de Lewis utilizando flechas curvadas para mostrar el flujo de los electrones.



## Problemas

Es fácil engañarse a uno mismo pensando que se entiende la química orgánica cuando realmente no se entiende. Según se van leyendo a lo largo de este libro, todos los conceptos y las ideas pueden tener sentido, pero todavía no se ha aprendido a combinar y a usar esos conceptos e ideas. Un examen es un trance duro para darse cuenta de que realmente no se han entendido los contenidos.

La mejor forma de aprender química orgánica es aplicarla. Por supuesto se necesita leer y releer todo el material del capítulo, pero este nivel de entendimiento es justamente el comienzo. Se proponen problemas para poder trabajar con las ideas, aplicándolas a nuevos compuestos y reacciones que no se han visto con anterioridad. Al resolver problemas, uno se ve obligado a utilizar los conceptos y a entender lo que antes no se había comprendido, también se aumenta el nivel de autoestima y de habilidad para realizar los exámenes.

En cada capítulo se incluyen varias clases de problemas. Hay problemas dentro de los capítulos, que se introducen como ejemplos y explican cómo se han de resolver. Se ha de realizar ese tipo de problemas según se vaya leyendo el capítulo para asegurarse de que se han entendido los conceptos. Las soluciones de muchos de estos problemas se encuentran al final de libro. Los Problemas del final de cada capítulo proporcionan una experiencia adicional en el uso de los conceptos y obligan a pensar con detenimiento sobre las ideas expuestas en el texto. Para algunos de estos problemas se incluyen soluciones breves al final del libro, sin embargo, se pueden encontrar soluciones más detalladas de los mismos en el *Manual de Soluciones*.

Estudiar química orgánica sin resolver problemas es como lanzarse al aire sin paracaídas. Al principio parece divertido, pero después puede resultar duro para aquellos que carezcan de preparación.

**1.20** Defina y ponga un ejemplo para cada término:

- |                                    |                            |                               |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| (a) isótopos                       | (b) orbital                | (c) nodo                      |
| (d) orbitales degenerados          | (e) electrones de valencia | (f) enlace iónico             |
| (g) enlace covalente               | (h) estructura de Lewis    | (i) electrones no enlazantes  |
| (j) enlace sencillo                | (k) enlace doble           | (l) enlace triple             |
| (m) enlace polar                   | (n) cargas formales        | (o) formas de resonancia      |
| (p) fórmula molecular              | (q) fórmula empírica       | (r) ácido y base de Arrhenius |
| (s) ácido y base de Brønsted-Lowry | (t) ácido y base de Lewis  | (u) electrófilo               |
| (v) nucleófilo                     |                            |                               |

**1.21** Nombre el elemento que corresponda a cada configuración electrónica.

- (a)  $1s^2 2s^2 2p^2$       (b)  $1s^2 2s^2 2p^4$       (c)  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$       (d)  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^5$

**1.22** Hay una pequeña sección de la tabla periódica que se debe conocer en química orgánica. Escriba de memoria esta parte, realizando los siguientes pasos:

- (a) Haga una lista, de memoria, de los elementos de las dos primeras filas de la tabla periódica, junto con su número de electrones de valencia.  
 (b) Use esta lista para construir las dos primeras filas de la tabla periódica.  
 (c) Los compuestos orgánicos a veces contienen azufre, fósforo, cloro, bromo y yodo. Añada estos elementos a la tabla periódica.

**1.23** Para cada compuesto, diga si el enlace es covalente, iónico, o intermedio entre covalente e iónico.

- (a) NaCl      (b) NaOH      (c)  $\text{CH}_3\text{Li}$       (d)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$       (e)  $\text{NaOCH}_3$       (f)  $\text{HCO}_2\text{Na}$       (g)  $\text{CF}_4$

**1.24** (a) El  $\text{PCl}_3$  y el  $\text{PCl}_5$  son compuestos estables. Escriba la estructura de Lewis para los dos compuestos.

- (b) El  $\text{NCl}_3$  es un compuesto conocido, pero todos los intentos de sintetizar el  $\text{NCl}_5$  han fracasado. Escriba las estructuras de Lewis para el  $\text{NCl}_3$  y una hipotética para el  $\text{NCl}_5$ , y explique por qué el  $\text{NCl}_5$  es una estructura improbable.

**1.25** Escriba una estructura de Lewis para cada una de las especies.

- (a)  $\text{N}_2\text{H}_4$       (b)  $\text{N}_2\text{H}_2$       (c)  $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$       (d)  $\text{CH}_3\text{CN}$       (e)  $\text{CH}_3\text{CHO}$       (f)  $\text{CH}_3\text{S(O)CH}_3$   
 (g)  $\text{H}_2\text{SO}_4$       (h)  $\text{CH}_3\text{NCO}$       (i)  $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{OCH}_3$       (j)  $\text{CH}_3\text{C(NH)CH}_3$       (k)  $(\text{CH}_3)_3\text{CNO}$

**1.26** Escriba una estructura de Lewis para cada compuesto. Incluya todos los pares de electrones no enlazantes.

- (a)  $\text{CH}_3\text{CHCHCH}_2\text{CHCHCOOH}$       (b)  $\text{NCCH}_2\text{COCH}_2\text{CHO}$   
 (c)  $\text{CH}_2\text{CHCH(OH)CH}_2\text{CO}_2\text{H}$       (d)  $\text{CH}_3\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{C(CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2\text{CHO}$

**1.27** Escriba la fórmula lineoangular de todos los compuestos del Problema 1.26.

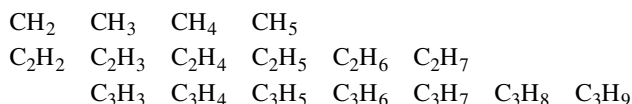
**1.28** Escriba las estructuras de Lewis para:

- (a) dos compuestos de fórmula  $\text{C}_4\text{H}_{10}$       (b) dos compuestos de fórmula  $\text{C}_2\text{H}_7\text{N}$   
 (c) dos compuestos de fórmula  $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$       (d) dos compuestos de fórmula  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$

**1.29** Represente una fórmula estructural completa y una fórmula estructural condensada para:

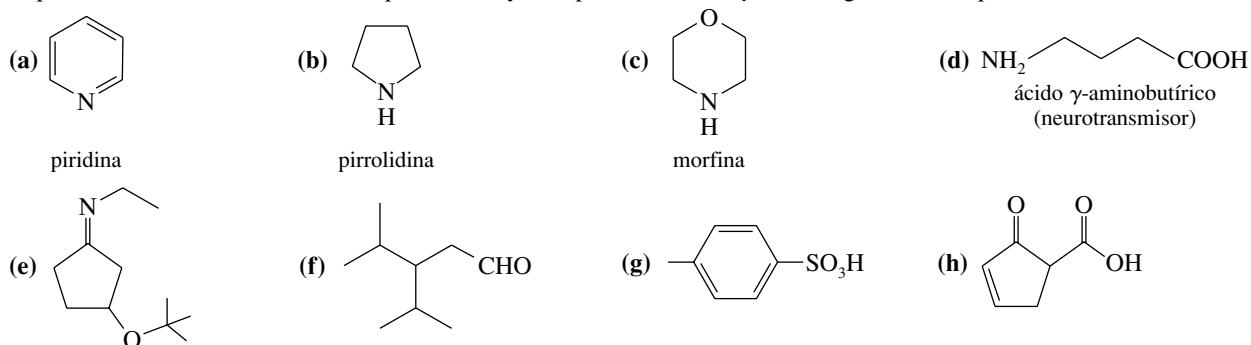
- (a) tres compuestos de fórmula  $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$       (b) cinco compuestos de fórmula  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$

**1.30** Alguna de las siguientes fórmulas moleculares corresponde a compuestos estables. Represente, cuando sea posible, una estructura estable para cada fórmula.



Proponga una regla general que dé el número de átomos de hidrógeno en los hidrocarburos estables.

1.31 Represente estructuras de Lewis completas, incluyendo pares solitarios, para los siguientes compuestos:



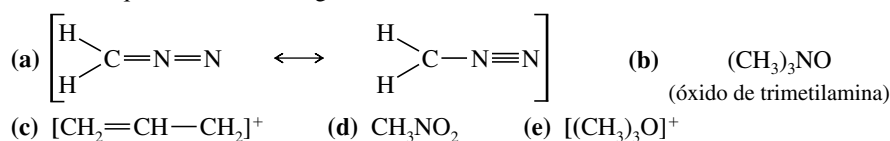
1.32 Escriba la fórmula molecular de todos los compuestos del Problema 1.31.

1.33 Un compuesto X, aislado de la lanolina (grasa de la lana de oveja), tiene un fuerte aroma a calcetines sucios sudados. Un análisis cuidadoso mostró que el compuesto X contenía un 62.0% de carbono y un 10.4% de hidrógeno. No se encontró nitrógeno ni halógenos.

- (a) Escriba la fórmula empírica del compuesto X.  
 (b) La determinación del peso molecular mostró que el compuesto X tenía un peso molecular aproximadamente igual a 117; encuentre la fórmula molecular del compuesto X.  
 (c) Hay muchas estructuras posibles que tienen esa fórmula molecular. Represente las fórmulas estructurales completas de cuatro de ellas.

1.34 Para cada una de las siguientes estructuras:

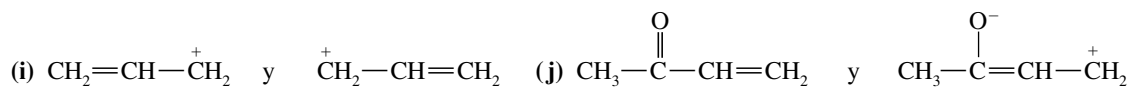
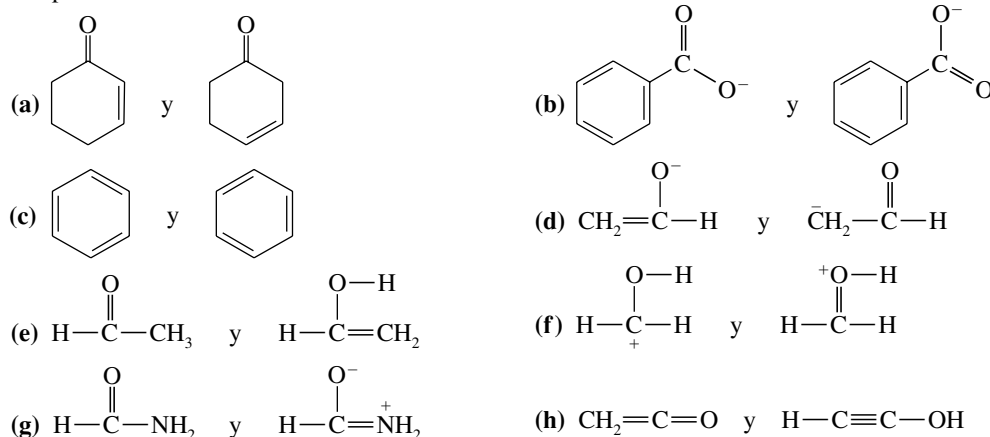
- (1) Represente una estructura de Lewis, poniendo también los electrones no enlazantes.  
 (2) Calcule la carga formal de todos los átomos excepto del hidrógeno. Todos son eléctricamente neutros excepto aquellos en los que se indica su carga.



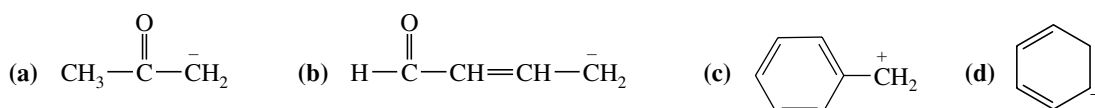
1.35 (1) Teniendo en cuenta la electronegatividad, establezca la dirección de los momentos dipolares de los siguientes enlaces.  
 (2) En cada caso, prediga si el momento dipolar es relativamente grande o pequeño.

- (a)  $\text{C}-\text{Cl}$  (b)  $\text{C}-\text{H}$  (c)  $\text{C}-\text{Li}$  (d)  $\text{C}-\text{N}$  (e)  $\text{C}-\text{O}$   
 (f)  $\text{C}-\text{B}$  (g)  $\text{C}-\text{Mg}$  (h)  $\text{N}-\text{H}$  (i)  $\text{O}-\text{H}$  (j)  $\text{C}-\text{Br}$

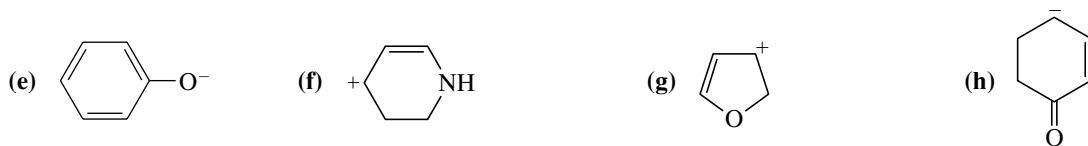
1.36 Determine si los siguientes pares de estructuras son diferentes compuestos o solamente formas de resonancia del mismo compuesto.



1.37 Represente las formas de resonancia importantes para mostrar la deslocalización de cargas en los iones siguientes:







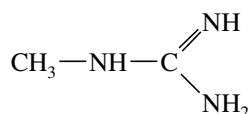
1.38

- (a) Represente las formas de resonancia para el  $\text{SO}_2$  (conectividad  $\text{O}-\text{S}-\text{O}$ ).  
 (b) Represente las formas de resonancia para el ozono (conectividad  $\text{O}-\text{O}-\text{O}$ ).  
 (c) El dióxido de azufre tiene una forma de resonancia más que el ozono, explique por qué esa estructura no es posible para el ozono.

\*1.39

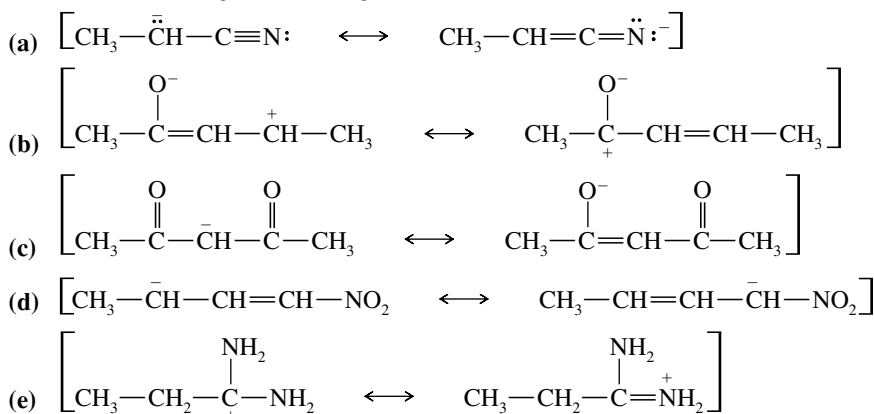
El compuesto siguiente puede protonarse en cualquiera de los átomos de nitrógeno, no obstante, uno de esos nitrógenos es mucho más básico que los otros.

- (a) Represente las formas de resonancia importantes de los productos de protonación de cada uno de los tres átomos de nitrógeno.  
 (b) Determine qué átomo de nitrógeno es el más básico.



1.40

En los siguientes apartados de formas de resonancia, señale los contribuyentes mayor y menor, y diga qué estructuras tienen la misma energía. Si falta alguna forma de resonancia, añádala.



1.41

Para cada par de iones, determine cuál es más estable. Use formas de resonancia para explicar las respuestas.

- (a)  $\text{CH}_3-\overset{+}{\text{CH}}-\text{CH}_3$  o  $\text{CH}_3-\overset{+}{\text{CH}}-\text{OCH}_3$   
 (b)  $\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{+}{\text{CH}}-\text{CH}_3$  o  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{CH}}_2$   
 (c)  $\overset{-}{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$  o  $\overset{-}{\text{CH}}_2-\text{C}\equiv\text{N}:$



1.42

Ordene las siguientes especies por orden creciente de acidez, explicando las razones de este ordenamiento.



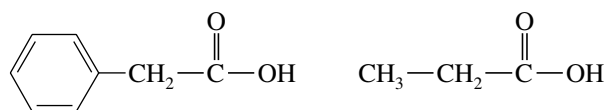
1.43

Ordene las siguientes especies por orden creciente de basicidad, explicando las razones de este ordenamiento.



1.44

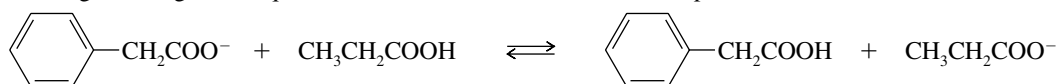
La  $K_a$  del ácido fenilacético es  $5.2 \times 10^{-5}$  y el  $pK_a$  del ácido propiónico es 4.87.

ácido fenilacético,  $K_a = 5.2 \times 10^{-5}$ ácido propiónico,  $pK_a = 4.87$ 

- (a) Calcule el  $pK_a$  del ácido fenilacético y la  $K_a$  del ácido propiónico.

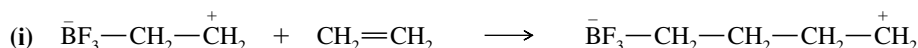
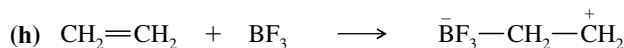
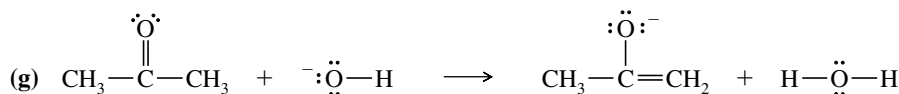
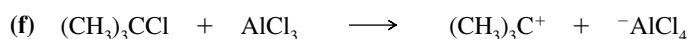
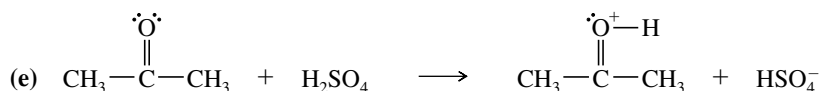
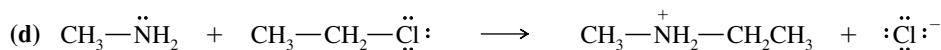
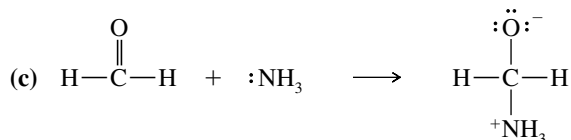
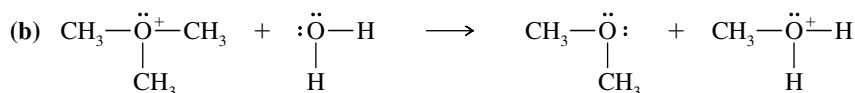
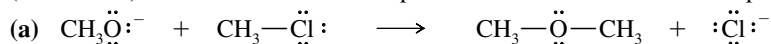
(b) ¿Cuál de los dos ácidos es el más fuerte? Calcule cuánto más fuerte es uno que otro.

(c) Prediga si el siguiente equilibrio favorecerá a los reactivos o a los productos.



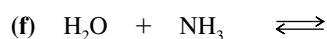
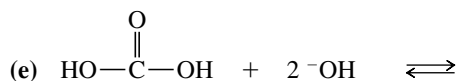
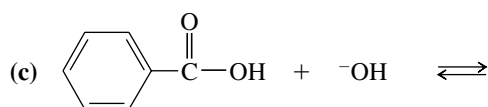
## 1.45

En las siguientes reacciones ácido-base clasifique los reactivos como ácidos de Lewis (electrófilos) o bases de Lewis (nucleófilos). Utilice flechas curvadas para indicar el movimiento de los pares de electrones en las reacciones.



## 1.46

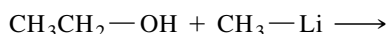
Prediga los productos de las siguientes reacciones ácido-base:



## \*1.47

El metilítio ( $\text{CH}_3\text{Li}$ ) a menudo se usa como base en reacciones orgánicas.

(a) Prediga los productos de la siguiente reacción ácido-base:



(b) ¿Cuál es el ácido conjugado del  $\text{CH}_3\text{Li}$ ? ¿Qué es el  $\text{CH}_3\text{Li}$ ?, ¿una base fuerte o débil?

## \*1.48

En 1984, Edward A. Doisy de la Universidad de Washington extrajo 1 360 kg de ovarios de cerda para aislar unos pocos miligramos de estradiol puro, una potente hormona femenina. Doisy quemó 5.00 mg de esa preciada muestra en oxígeno y encontró que se obtenían 14.54 mg de  $\text{CO}_2$  y 3.97 mg de  $\text{H}_2\text{O}$ .

(a) Determine la fórmula empírica del estradiol.

(b) La masa molecular del estradiol se determinó posteriormente y se encontró que era de 272. Determine la fórmula molecular del estradiol.

*Chemsoft®*

# *Química Orgánica*

*Recopilación*

*José A. - UHNMOSM*



2009

# *Química Orgánica*

## *Recopilación*

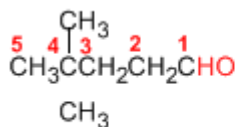
## *Índice.*

- i. Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas*
- ii. Preparación de Aldehídos y Cetonas*
- iii. Formación de Hidratos*
- iv. Formación de Hemiacetales*
- v. Formación de Acetales*
- vi. Formación de Acetales Cíclicos*
- vii. Acetales Como Grupos Protectores*
- viii. Formación de Iminas*
- ix. Formación de Oximas*
- x. Formación de Hidrazonas*
- xi. Formación de Azinas*
- xii. Formación de Semicarbazonas*
- xiii. Ensayo de la 2,4 - Dinitrofenilhidrazina*
- xiv. Formación de Cianhídrinas*
- xv. Reacción de Wittig*
- xvi. Oxidación de Baeyer Villiger*
- xvii. Problemas Nomenclatura Aldehídos y Cetonas*
- xviii. Problemas Resueltos de Aldehídos y Cetonas*
- xix. Teorías de Enoles y Enolatos*

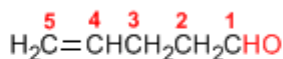
## Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas

Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación **-ano** del alcano correspondiente por **-al**. No es necesario especificar la posición del grupo aldehído, puesto que ocupa el extremo de la cadena (localizador 1).

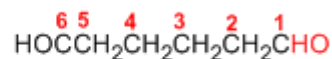
Cuando la cadena contiene dos funciones aldehído se emplea el sufijo **-dial**.



4,4-Dimetilpentanal

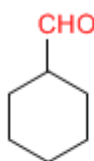


Hex-4-enal

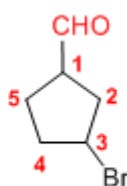


Pentanodial

El grupo **-CHO** unido a un ciclo se llama **-carbaldehído**. La numeración del ciclo se realiza dando localizador 1 al carbono del ciclo que contiene el grupo aldehído.



Ciclohexanocarbaldehído

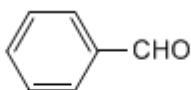


3-Bromociclopentanocarbaldehído

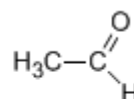
Algunos nombres comunes de aldehídos aceptados por la IUPAC son:



Formaldehído  
(Metanal)

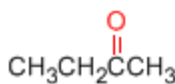


Benzaldehído  
(Bencenocarbaldehído)

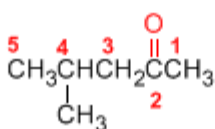


Acetaldehído  
(Etanal)

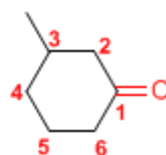
Las cetonas se nombran sustituyendo la terminación **-ano** del alcano con igual longitud de cadena por **-ona**. Se toma como cadena principal la de mayor longitud que contiene el grupo carbonilo y se numera para que éste tome el localizador más bajo.



Butanona

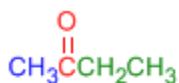


4-Metil-2-pentanona

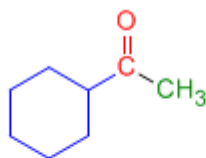


3-Metilciclohexanona

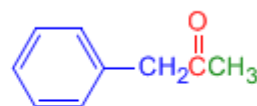
Existe un segundo tipo de nomenclatura para las cetonas, que consiste en nombrar las cadenas como sustituyentes, ordenándolas alfabéticamente y terminando el nombre con la palabra **cetona**.



Etil metil cetona



Ciclohexil metil cetona



Fenil metil cetona

[Siguiete >](#)

[\[Volver\]](#)

## Charles Friedel (1832 - 1899)



**Origen:** Químico frances..

**Lugar de nacimiento:** Estrasburgo.

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

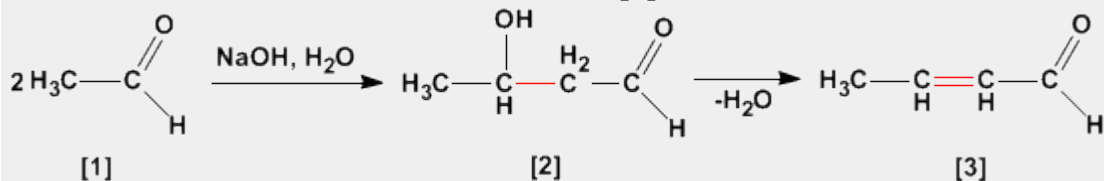
**Docencia:** Profesor en la Universidad de la Sorbona.

**Investigación:** Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.

**Premio Nobel:**

## Aldólica (Condensación)

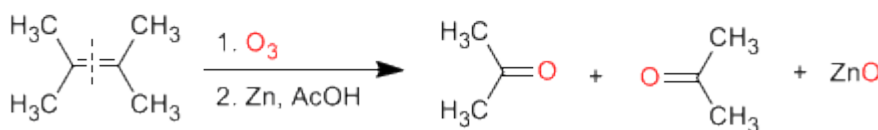
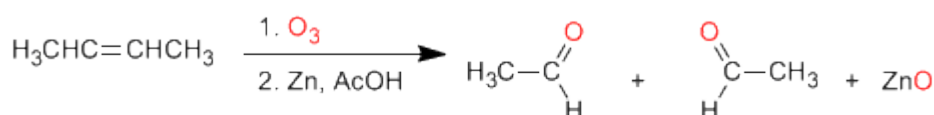
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



## Preparación de aldehídos y cetonas

Los aldehídos y cetonas pueden ser preparados por oxidación de alcoholes, ozonólisis de alquenos, hidratación de alquinos y acilación de Friedel-Crafts como métodos de mayor importancia.

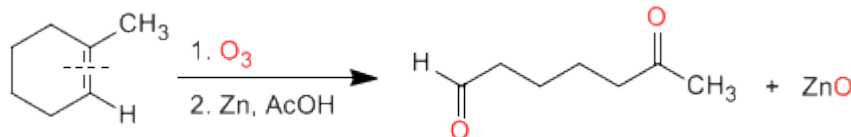
a) **Ozonólisis de alquenos:** Los alquenos rompen con ozono formando aldehídos y/o cetonas. Si el alqueno tiene hidrógenos vinílicos da aldehídos. Si tiene dos cadenas carbonadas forma cetonas.



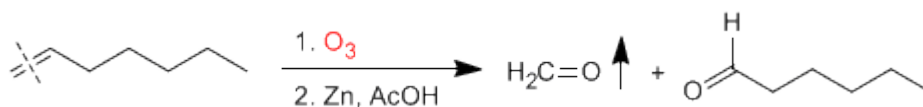
### Ozonólisis

Los alquenos simétricos y terminales permiten la preparación de carbonilos mediante ozonólisis

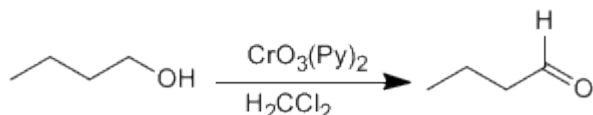
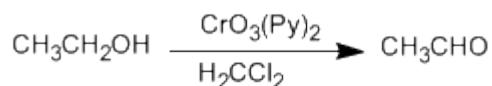
La ozonólisis de alquenos cíclicos produce compuestos dicarbonílicos:



Los alquenos terminales rompen formando metanal, que separa fácilmente de la mezcla por su bajo punto de ebullición.

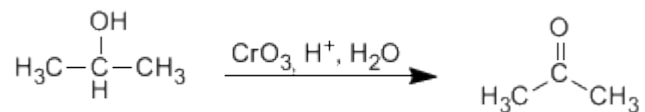


b) **Oxidación de alcoholes:** Los alcoholes primarios y secundarios se oxidan para dar aldehídos y cetonas respectivamente. Deben tomarse precauciones en la oxidación de alcoholes primarios, puesto que sobreoxidan a ácidos carboxílicos en presencia de oxidantes que contengan agua. En estos caso debe trabajarse con reactivos anhidros, como el clorocromato de piridino en diclorometano (PCC), a temperatura ambiente.

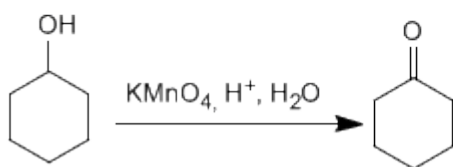
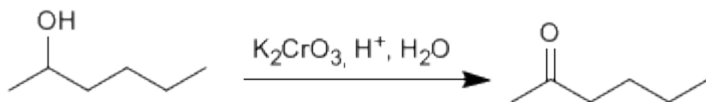




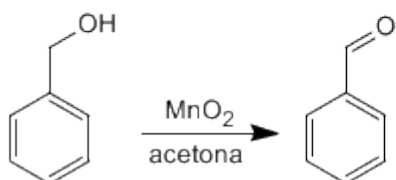
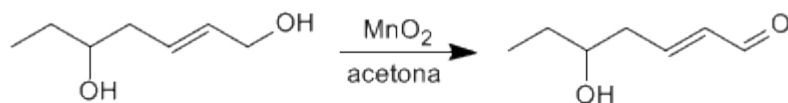
Los alcoholes secundarios dan cetonas por oxidación. Se emplean como oxidantes permanganato, dicromato, trióxido de cromo.



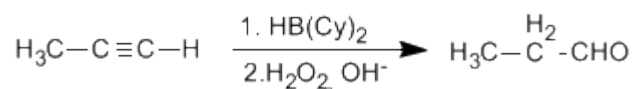
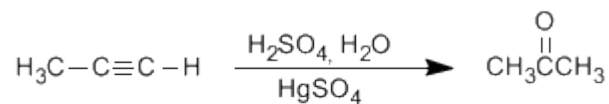
La oxidación supone la pérdida de dos hidrógenos del alcohol. Los alcoholes terciarios no pueden oxidar puesto que carecen de hidrógeno sobre el carbono.



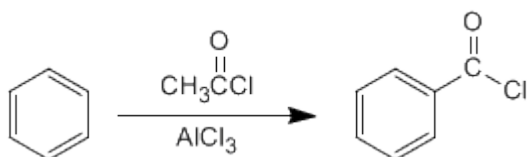
Los alcoholes alílicos y bencílicos se transforman en aldehídos o cetonas por oxidación con dióxido de manganeso en acetona. Esta reacción tiene una elevada selectividad y no oxida alcoholes que no se encuentren en dichas posiciones.



c) **Hidratación de alquinos:** Los alquinos se pueden hidratar Markovnikov, formando cetonas, o bien antiMarkovnikov, para formar aldehídos.



d) **Acilación de Friedel-Crafts:** La introducción de grupos acilo en el benceno permite la preparación de cetonas con cadenas aromáticas.



### Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

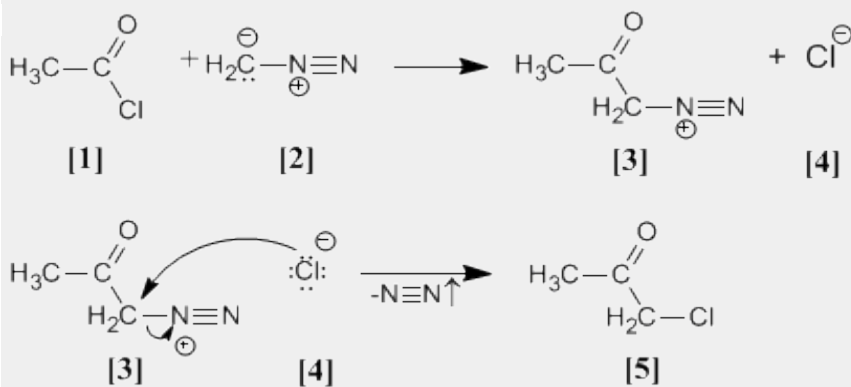
**Docencia:** profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.

**Investigación:** En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de  $\alpha$ -dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

### Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo [1] se trata con diazometano [2] rindiendo la sal de diazonio [3]. El cloruro [4] producido reacciona con la sal de diazonio para dar la  $\alpha$ -clorocetona [5].

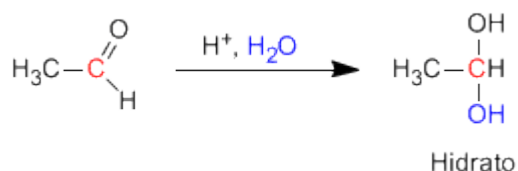


#### Síntesis de Arndt Eistert

Esta reacción permite transformar haluros de alcanoilo en cetonas halogenadas en su posición alfa.

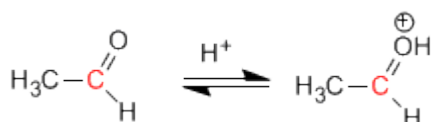
## Formación de Hidratos

Los aldehídos y cetonas reaccionan en medio ácido acuoso para formar hidratos. El mecanismo consta de tres etapas. La primera y más rápida consiste en la protonación del oxígeno carbonílico. Esta protonación produce un aumento de la polaridad sobre el carbono y favorece el ataque del nucleófilo. En la segunda etapa el agua ataca al carbono carbonilo, es la etapa lenta del mecanismo. En la tercera etapa se produce la desprotonación del oxígeno formándose el hidrato final.

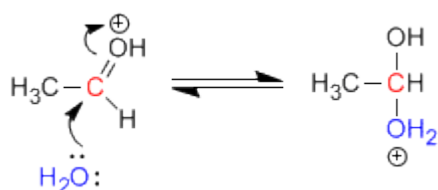


### Mecanismo de la reacción

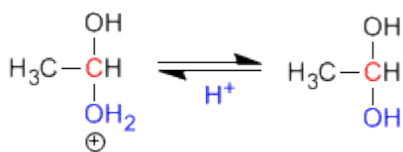
Etapa 1. Protonación del oxígeno carbonílico.



Etapa 2. Ataque nucleófilo del agua al carbonilo protonado.



Etapa 3. Desprotonación del hidrato





**Origen:** Químico estadounidense.

**Lugar de nacimiento:** Budapest

**Formación:** Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949

**Docencia:** Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.

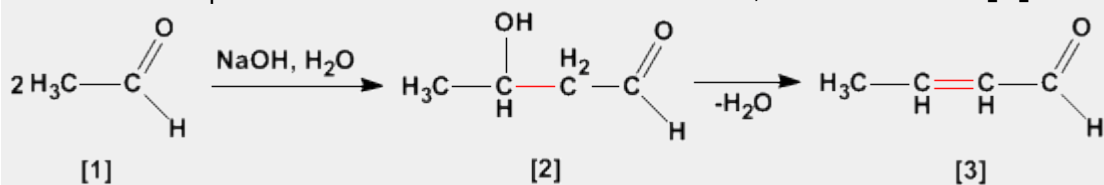
**Industria:** Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario

**Investigación:** Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.

**Premio Nobel:** En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

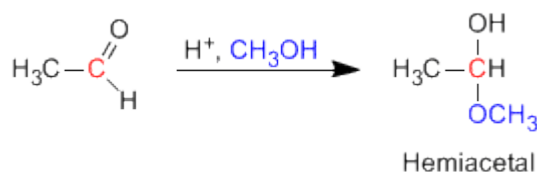
### Aldólica (Condensación)

La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



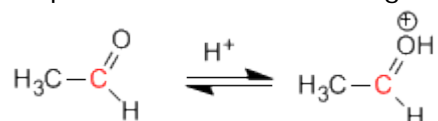
## Formación de Hemiacetales

Los hemiacetales se forman por reacción de un equivalente de alcohol con el grupo carbonilo de un aldehído o cetona. Esta reacción se cataliza con ácido y es equivalente a la formación de hidratos.

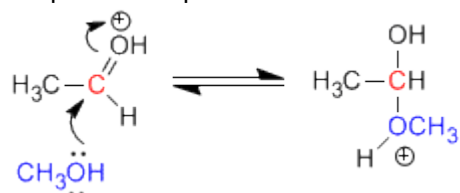


### Mecanismo de la reacción:

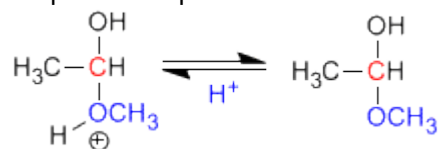
Eta 1. Protonación del oxígeno carbonílico.



Eta 2. Ataque nucleófilo del metanol al carbonilo protonado.



Eta 3. Desprotonación del hemiacetal



## Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

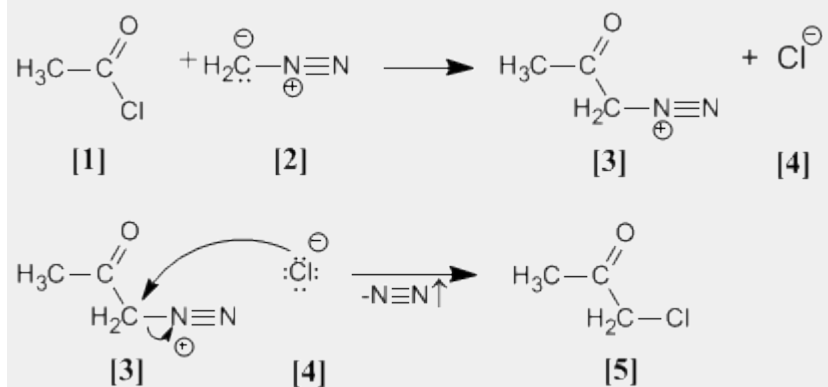
**Docencia:** profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.

**Investigación:** En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de  $\alpha$ -dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

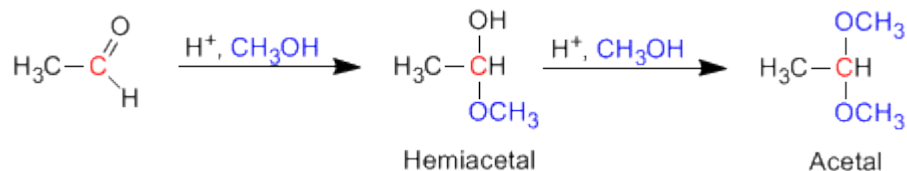
### Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la  $\alpha$ -clorocetona **[5]**.



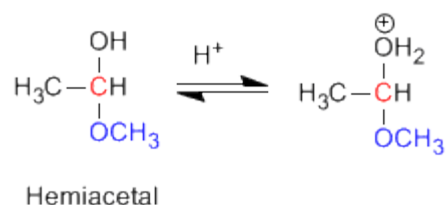
## Formación de Acetales

Los aldehídos y cetonas reaccionan con alcoholes bajo condiciones de catálisis ácida, formando en una primera etapa hemiacetales, que posteriormente evolucionan por reacción con un segundo equivalente de alcohol a acetales.

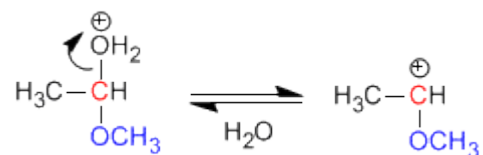


### Mecanismo para la formación de acetales

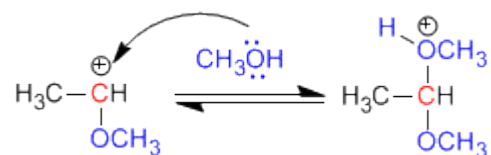
Etapa 1. Protonación del grupo hidroxilo



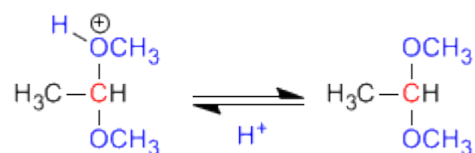
Etapa 2. Pérdida de agua.



Etapa 3. Ataque del alcohol al carbocatión



Etapa 4. Desprotonación del acetal



### Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

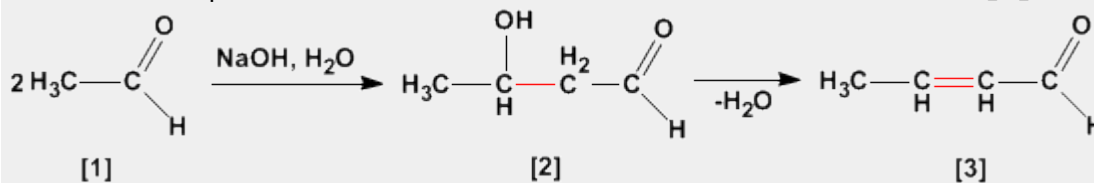
**Docencia:** profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.

**Investigación:** En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de  $\alpha$ -dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

### Aldólica (Condensación)

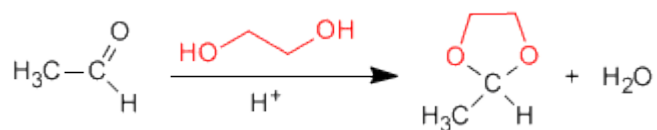
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.





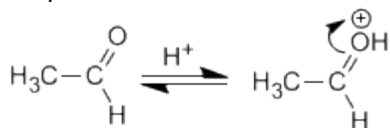
## Formación de acetales cíclicos

Los 1,2- y 1,3-dioles reaccionan con aldehídos y cetonas formando acetales cíclicos. Los equilibrios se desplazan hacia el producto final eliminando el agua formada por destilación azeotrópica con benceno o tolueno.

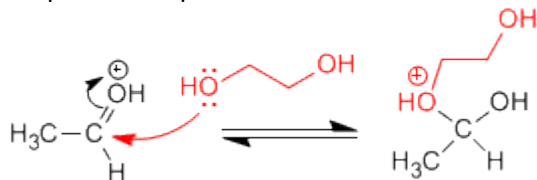


### Mecanismo para la formación de acetales cíclicos:

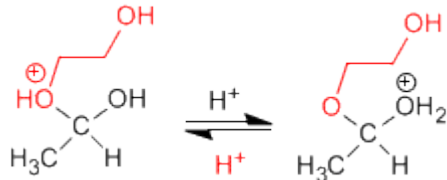
Etapa 1. Protonación del carbonilo



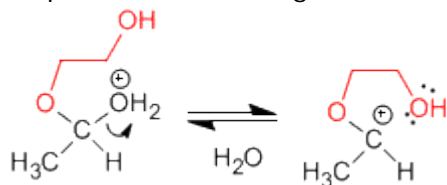
Etapa 2. Ataque nucleófilo del diol al carbonilo.



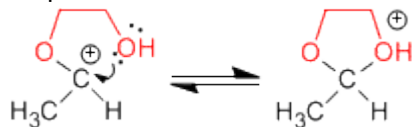
Etapa 3. Equilibrio ácido base entre el éter y el alcohol



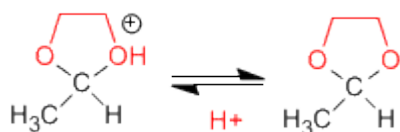
Etapa 4. Pérdida de agua



Etapa 5. Ciclación



Etapa 6. Desprotonación del acetal cíclico



### Kurt Alder (1902 - 1958)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.

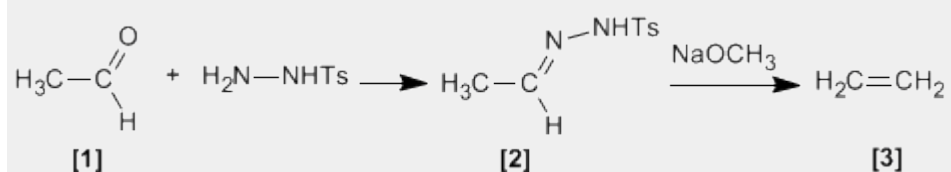
**Docencia:** Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.

**Investigación:** Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.

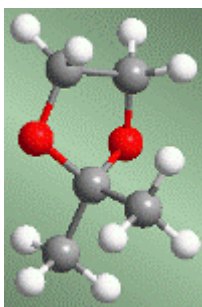
**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

### Bamford Stevens (Reacción)

Tosilhidrazonas [2] de aldehídos o cetonas alifáticos [1] reaccionan con bases fuertes para dar alquenos [3].

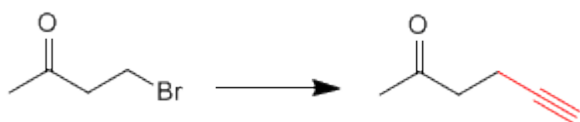


## Acetales como grupos protectores

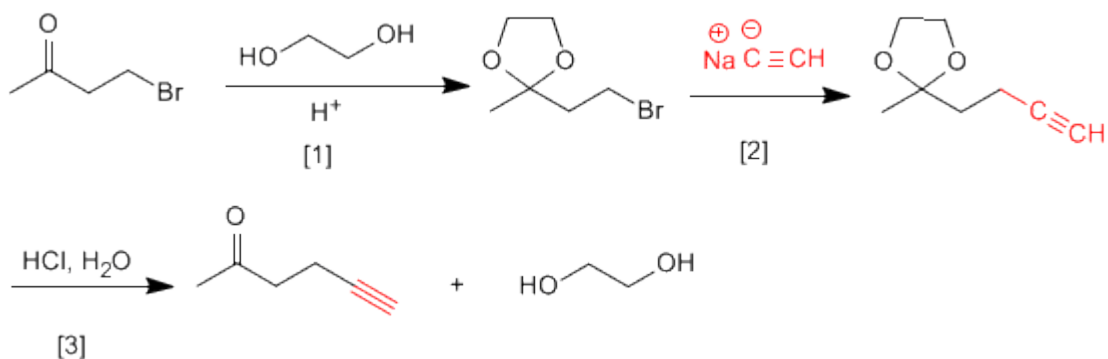


Los acetales pueden emplearse, por su estabilidad, como grupos protectores del carbonilo. El acetal es un éter, muy estable en medios básicos, aunque rompe en presencia de medios ácidos. En muchos procesos de síntesis el grupo carbonilo es incompatible con el reactivo utilizado. En estos casos debe protegerse para evitar que reaccione. La inestabilidad del acetal en medio ácido puede emplearse para desproteger el carbonilo.

Veamos algunos ejemplos:



Esta transformación requiere una sustitución, empleando como nucleófilo un acetiluro de sodio. El nucleófilo puede atacar también al grupo carbonilo, para evitarlo vamos a protegerlo.

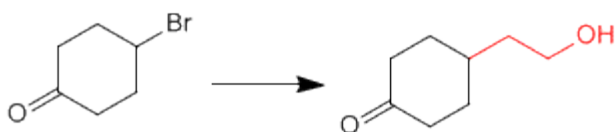


[1] Protección de la cetona.

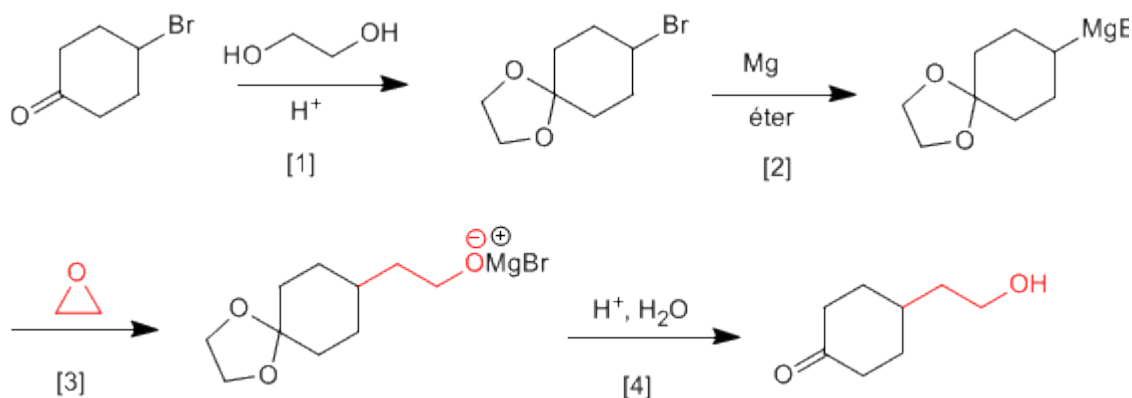
[2] Ataque del acetiluro al carbono del bromo.

[3] Desprotección del carbonilo

Veamos un segundo ejemplo:



Es necesario proteger la cetona antes de formar el organometálico para evitar la dimerización del compuesto.



- [1] Protección de la cetona.  
 [2] Formación del magnesiano.  
 [3] Apertura del oxaciclopropano.  
 [4] Desprotección y protonación del alcóxido.

### Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

**Docencia:** profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.

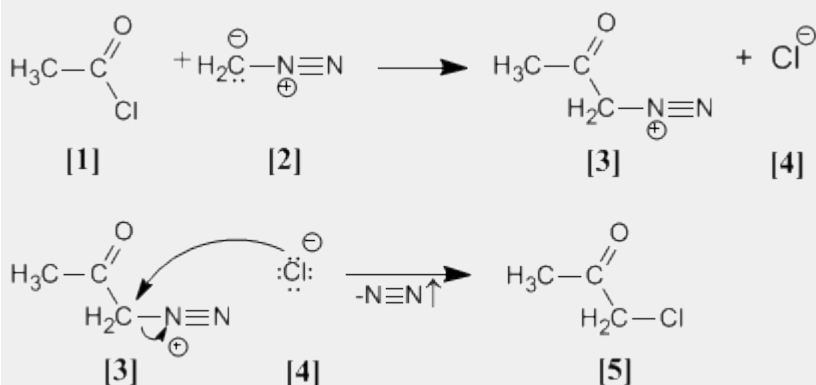
**Investigación:** En 1906 descubrió el anhídrido malónico.

Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de  $\alpha$ -dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

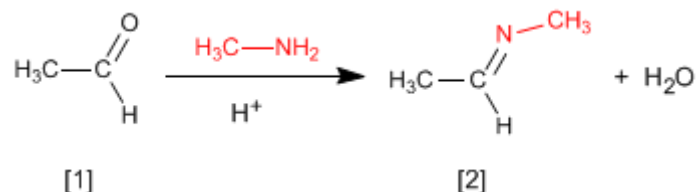
### Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la  $\alpha$ -clorocetona **[5]**.



## Formación de Iminas

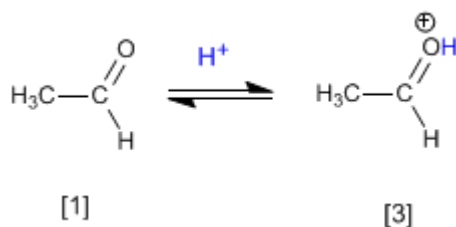
La reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con aminas primarias genera iminas **[2]**. La reacción se favorece en un medio ligeramente ácido (pH=4.5).



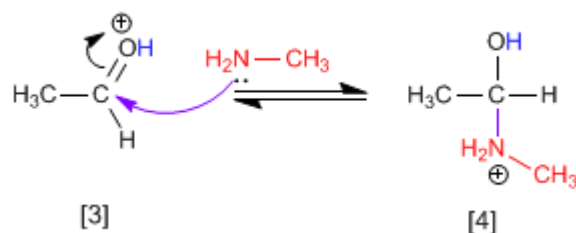
El control del pH es fundamental, puesto que se requiere la protonación del oxígeno del carbonilo para favorecer el ataque nucleófilo.

### Mecanismo:

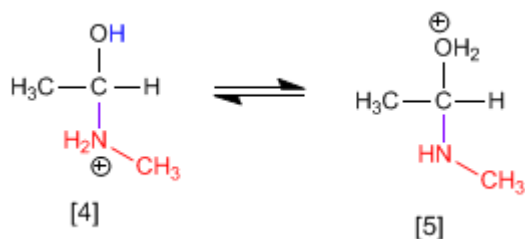
**Etapas 1.** Protonación del grupo carbonilo que aumenta la polaridad positiva sobre el carbono y favorece el ataque nucleófilo.



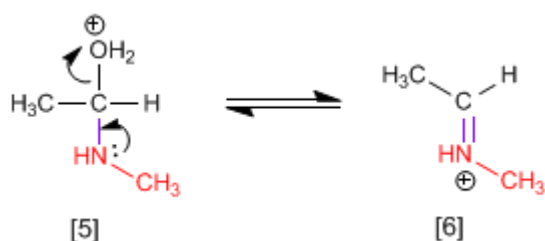
**Etapas 2.** Ataque nucleófilo de la amina primaria al carbono carbonilo.



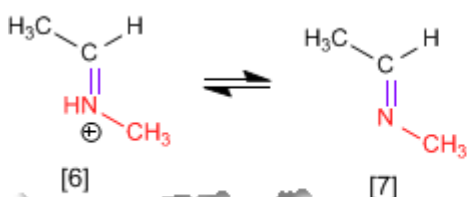
**Etapas 3.** Protonación del grupo hidroxilo para transformarlo en buen grupo saliente.



**Etapas 4.** Pérdida de agua y formación de la imina protonada.



### Etapa 5. Desprotonación del catión.



### George A. Olah (1927 - )



**Origen:** Químico estadounidense.

**Lugar de nacimiento:** Budapest

**Formación:** Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949

**Docencia:** Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.

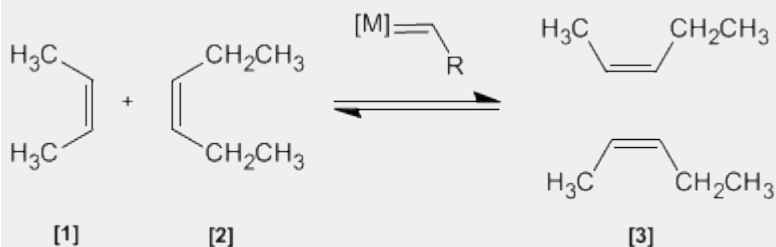
**Industria:** Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario

**Investigación:** Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.

**Premio Nobel:** En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

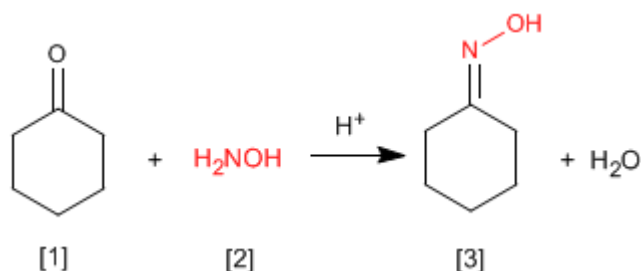
### Metátesis de Alquenos

En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.

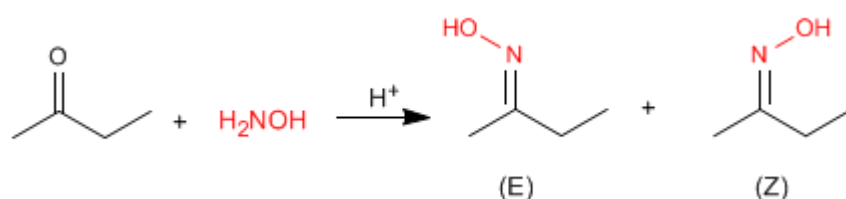


## Formación de Oximas

Las oximas [3] se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas [1] e hidroxilamina [2] en un medio débilmente ácido. El mecanismo es análogo al de formación de iminas.



Las oximas de aldehídos y cetona asimétricas presentan isomería Z/E dependiendo de la posición del hidroxilo.



Las iminas e hidrazonas (que comentaremos a continuación) también presentan esta característica.

### George A. Olah (1927 - )



**Origen:** Químico estadounidense.

**Lugar de nacimiento:** Budapest

**Formación:** Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949

**Docencia:** Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.

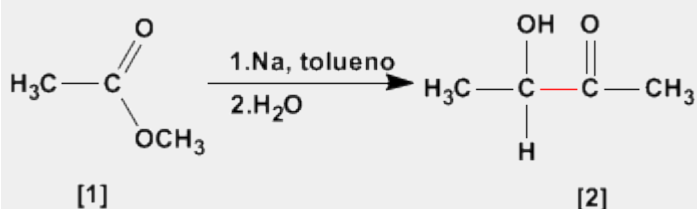
**Industria:** Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario

**Investigación:** Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.

**Premio Nobel:** En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

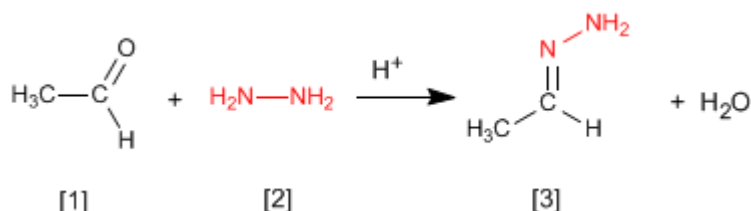
## Aciloinica (Condensación)

La condensación aciloinica transforma ésteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.

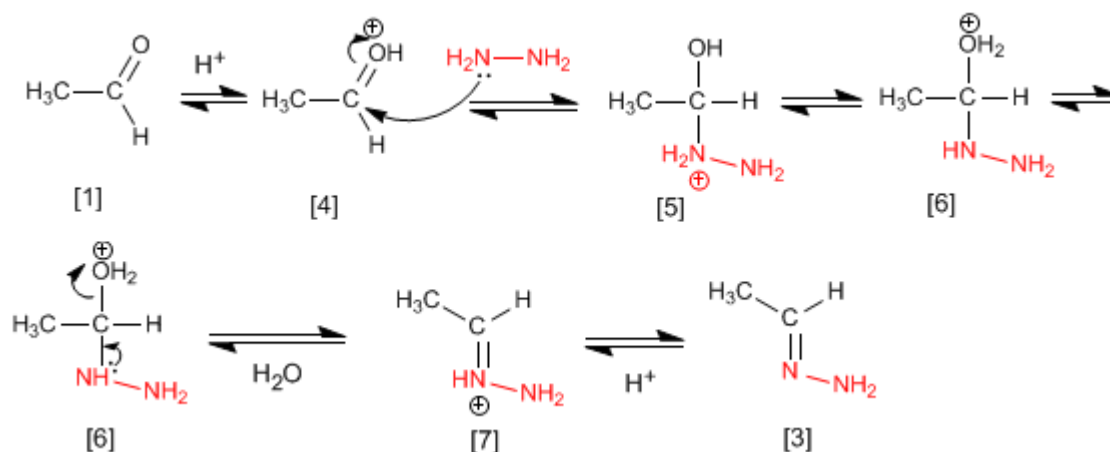


## Formación de Hidrazonas

Las hidrazonas [3] se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas [1] con hidrazina [2]. Igual que en el caso de las iminas y oximas requiere pH=4.



Aunque el mecanismo es análogo al de formación de iminas, comentaremos de nuevo los pasos.



El etanal [1] se protona formando su ácido conjugado [4]. La importante polaridad del carbono carbonilo de [4] favorece el ataque de la hidrazina [2] para formando el intermedio [5]. El compuesto [5] intercambia un protón entre el nitrógeno y el oxígeno, transformando el grupo hidroxilo en agua (buen grupo saliente). El intermedio [6] pierde una molécula de agua transformándose en [7], cuya desprotonación da la hidrazona final [3].

### Kurt Alder (1902 - 1958)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.

**Docencia:** Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.

**Investigación:** Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos.

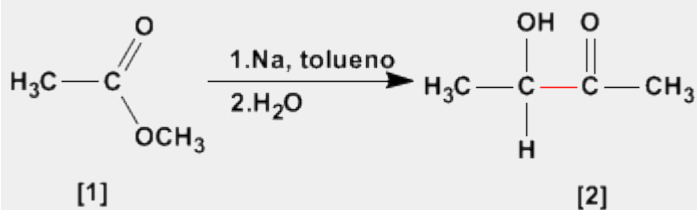


Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

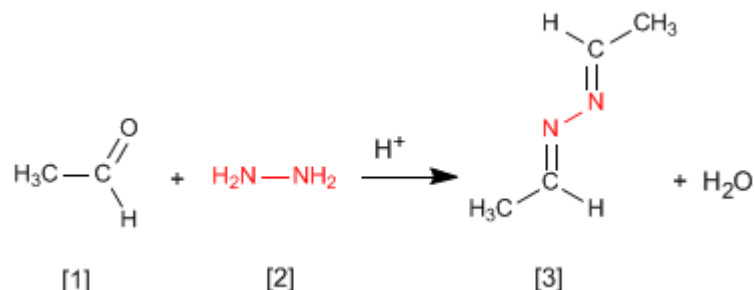
### Aciloínica (Condensación)

La condensación aciloínica transforma esteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



## Formación de Azinas

La hidrazina [2] reacciona con dos moléculas de aldehído [1] para formar azinas [3].



El mecanismo es análogo al de formación de iminas, oximas e hidrazonas.

### George A. Olah (1927 - )



**Origen:** Químico estadounidense.

**Lugar de nacimiento:** Budapest

**Formación:** Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949

**Docencia:** Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la

Universidad de Cleveland.

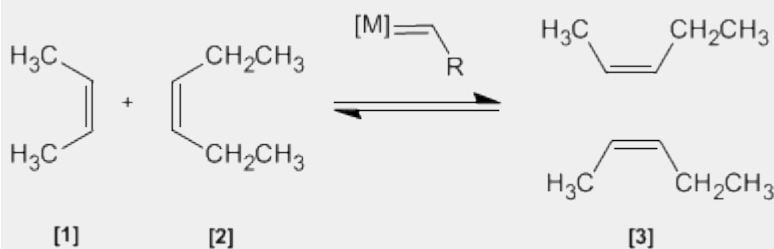
**Industria:** Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario

**Investigación:** Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.

**Premio Nobel:** En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

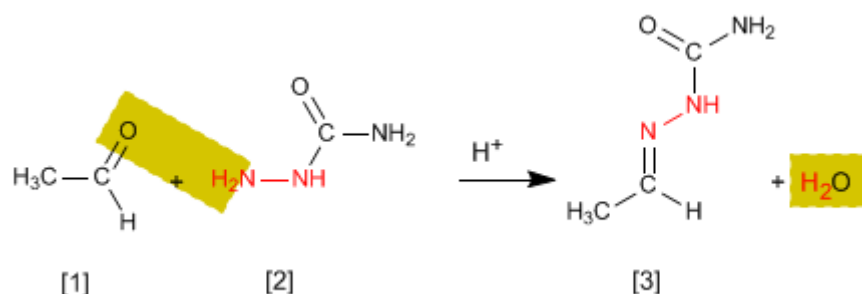
## Metátesis de Alquenos

En esta reacción dos alquenos [1] y [2] son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos [3] (incluyendo isómeros Z/E). Este producto se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.



## Formación de Semicarbazonas

Las semicarbazonas [3] se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas [1] con semicarbazida [2]. Veamos un ejemplo:



El mecanismo es análogo al de formación de iminas, oximas e hidrazonas.

### Charles Friedel (1832 - 1899)



**Origen:** Químico frances..

**Lugar de nacimiento:** Estrasburgo.

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

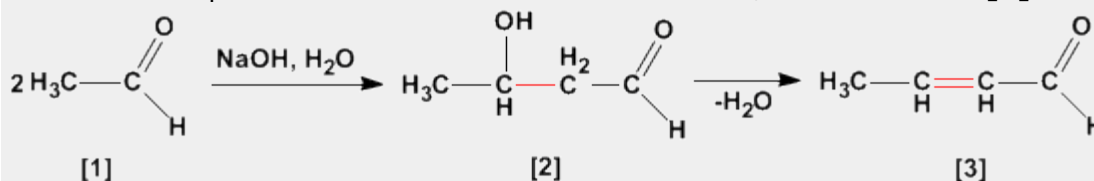
**Docencia:** Profesor en la Universidad de la Sorbona.

**Investigación:** Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.

**Premio Nobel:**

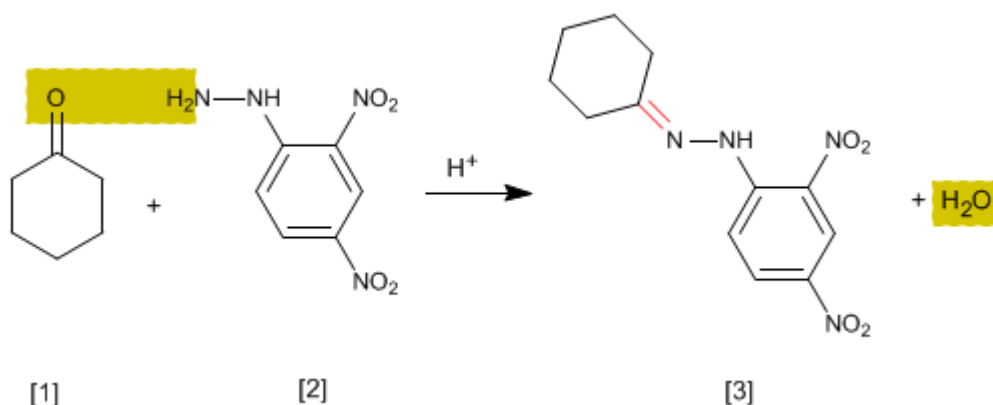
### Aldólica (Condensación)

La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas [1] que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) [2]. El 3-hidroxialdehído [2] bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado [3].



## Ensayo de la 2,4-Dinitrofenilhidrazina

Se trata de un ensayo analítico específico de aldehídos y cetonas. Los carbonilos **[1]** reaccionan con 2,4-Dinitrofenilhidrazina **[2]** formando fenilhidrazonas **[3]** que precipitan de color amarillo. La aparición de precipitado es un indicador de la presencia de carbonilos en el medio.



El mecanismo de la reacción es análogo al de formación de iminas.

### Kurt Alder (1902 - 1958)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.

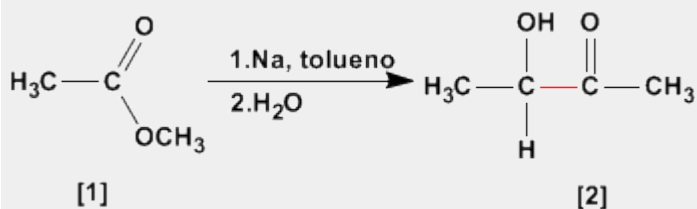
**Docencia:** Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.

**Investigación:** Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

### Aciloinica (Condensación)

La condensación aciloinica transforma esteres **[1]** en alfa-hidroxicetonas **[2]**. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



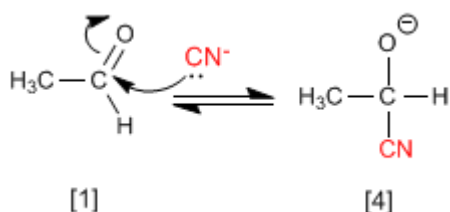
## Formación de Cianhidrinas

Las cianhidrinas **[3]** se forman por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con ácido cianhídrico **[2]** y son compuestos que contienen un grupo ciano y un hidroxilo sobre el mismo carbono.

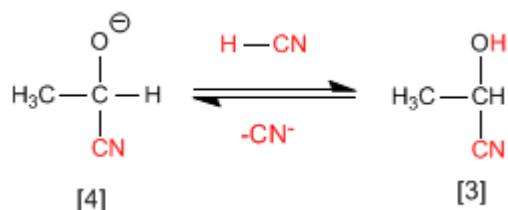


El mecanismo de la reacción transcurre en dos etapas:

**Etapla 1.** Los iones cianuro actúan como nucleófilos atacando al carbono carbonilo. El ácido cianhídrico es demasiado débil para generar cantidades importantes de cianuro, por ello, se añade cianuro de sodio o potasio al medio, garantizando la cantidad suficiente de cianuro para que la reacción transcurra en buen rendimiento.



**Etapla 2.** En este paso el ión alcóxido **[4]** se protona arrancando hidrógenos al ácido cianhídrico. En esta etapa se regeneran los iones cianuro.



### Kurt Alder (1902 - 1958)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.

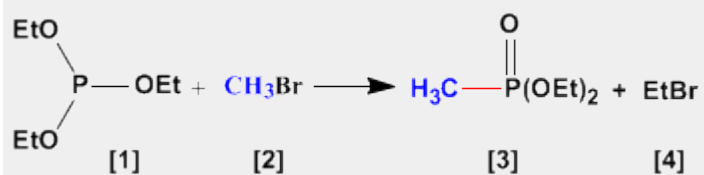
**Docencia:** Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.

**Investigación:** Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

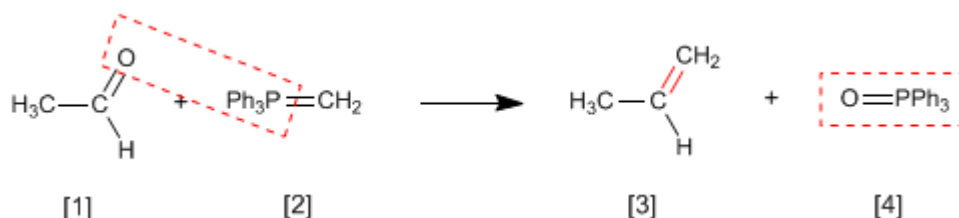
### Arbuzov (Reacción)

La reacción de Arbuzov se emplea en la síntesis de fosfonatos **[3]** a partir de fosfitos **[1]**. Los fosfonatos obtenidos en la síntesis de Arbuzov se emplean como materiales de partida en la síntesis de Horner-Wittig.



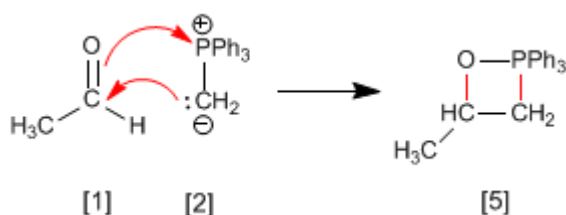
## Reacción de Wittig

La reacción de Wittig emplea iluros de fósforo [2] para transformar aldehídos y cetonas [1] en alquenos [3]. Como subproducto se obtiene el óxido de trifenilfosfina [4].

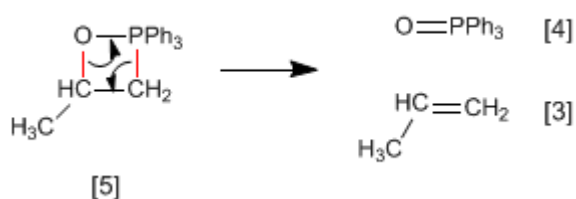


En el mecanismo de la reacción el iluro y el carbonilo se combinan para formar un oxafosfetano que rompe dejando libre el alqueno final.

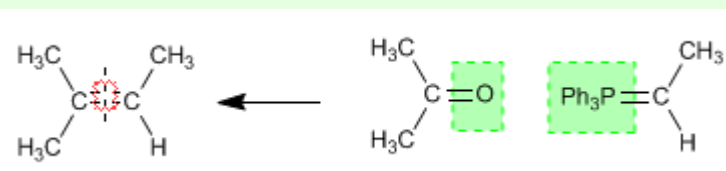
**Etapas 1.** El etanal y el iluro se combinan formando el fosfetano.



**Etapas 2.** El fosfetano rompe formando el alqueno y óxido de trifenilfosfina.



Ejemplo - Obtener mediante Wittig el 2-Metilbut-2-eno



Se rompe el alqueno por el doble enlace y a cada carbono se le agrega el grupo encerrado en verde.

Los **iluros de fósforo** se preparan mediante reacción de haloalcanos y trifenilfosfina, seguido de desprotonación del carbono con base fuerte (organometálicos de litio).



### Charles Friedel (1832 - 1899)



**Origen:** Químico frances..

**Lugar de nacimiento:** Estrasburgo.

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

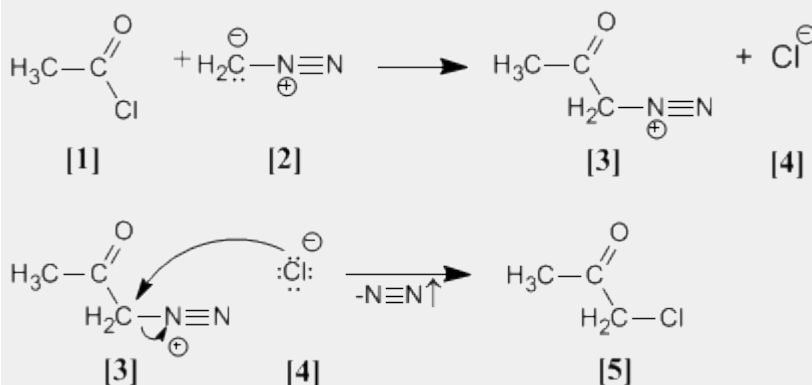
**Docencia:** Profesor en la Universidad de la Sorbona.

**Investigación:** Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.

**Premio Nobel:**

### Arndt Eistert (Síntesis)

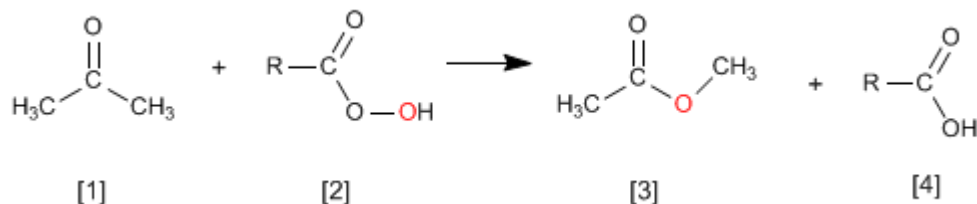
Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la α-clorocetona **[5]**.



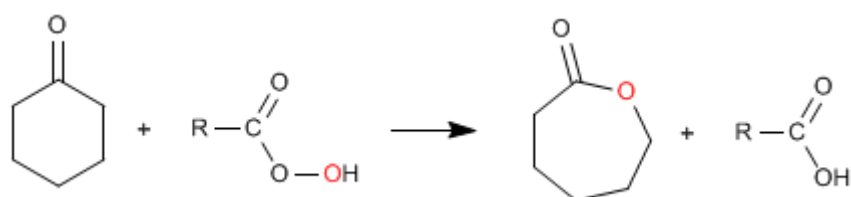


## Oxidación de Baeyer Villiger

La reacción de cetonas **[1]** con perácidos **[2]** produce ésteres **[3]**. El oxígeno del perácido se inserta entre el carbono carbonilo y el carbono alfa de la cetona. Esta reacción fue descrita por Adolf von Baeyer y Victor Villiger in 1899.

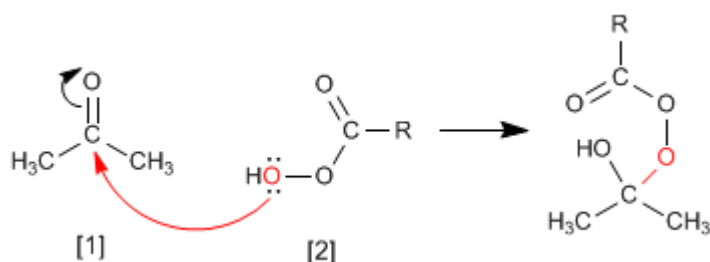


A partir de cetonas cíclicas se obtienen ésteres cíclicos (lactonas)

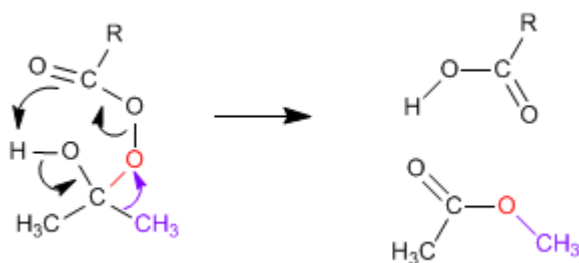


El mecanismo de Baeyer Villiger comienza con el ataque nucleófilo del perácido sobre el carbonilo, seguido de la migración del sustituyente desde el grupo carbonilo al oxígeno del perácido.

**Etapas 1.** Adición del perácido al carbonilo

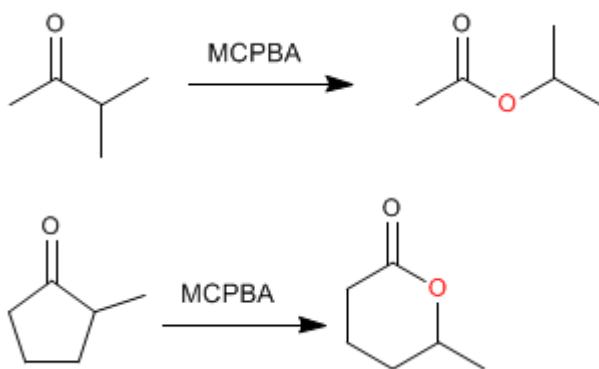


**Etapas 2.** Migración del sustituyente desde carbono carbonilo hacia el oxígeno (rojo)



Cuando la cetona tiene dos sustituyentes diferentes migra mejor el más sustituido. Existe un orden de migración que nos ayuda a decidir que sustituyente pasa a unirse al oxígeno del perácido.

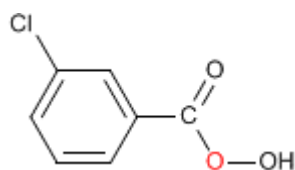
Orden de migración: H > carbono terciario > ciclohexilo > carbono secundario » fenilo > carbono primario > metilo



Como puede observarse en el orden de migración, el grupo que mejor migra, por su pequeño tamaño, es el hidrógeno, por ello, al tratar aldehídos con perácidos se produce la migración del hidrógeno formándose ácidos carboxílicos.



El **MCPBA** (Ácido meta-cloroperoxibenzoico) es un perácido ampliamente utilizado en la epoxidación de alquenos y también en Baeyer-Villiger. La fórmula del MCPBA se muestra a continuación.



#### Charles Friedel (1832 - 1899)



**Origen:** Químico frances..

**Lugar de nacimiento:** Estrasburgo.

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

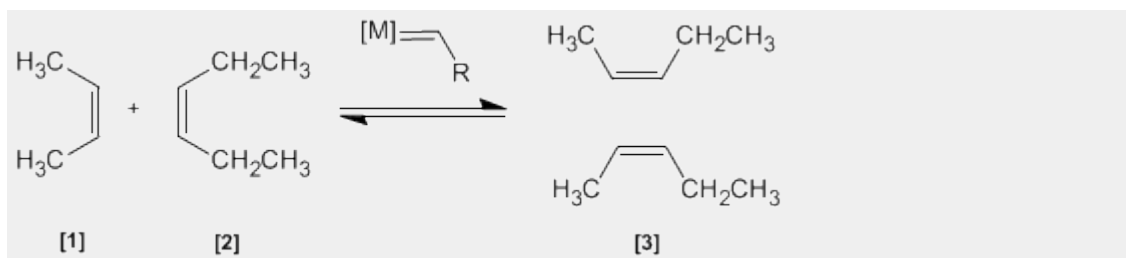
**Docencia:** Profesor en la Universidad de la Sorbona.

**Investigación:** Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.

**Premio Nobel:**

#### Metátesis de Alquenos

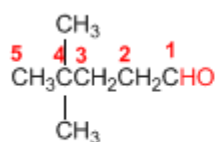
En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.



## Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Reglas IUPAC

**Regla 1.** Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación **-ano** del alcano correspondiente por **-al**. No es necesario especificar la posición del grupo aldehído, puesto que ocupa el extremo de la cadena (localizador 1).

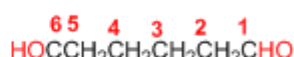
Cuando la cadena contiene dos funciones aldehído se emplea el sufijo **-dial**.



4,4-Dimetilpentanal

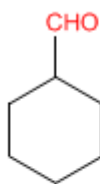


Hex-4-enal

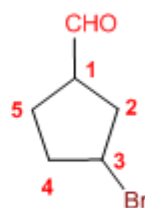


Hexanodial

**Regla 2.** El grupo **-CHO** se denomina **-carbaldehído**. Este tipo de nomenclatura es muy útil cuando el grupo aldehído va unido a un ciclo. La numeración del ciclo se realiza dando localizador 1 al carbono del ciclo que contiene el grupo aldehído.

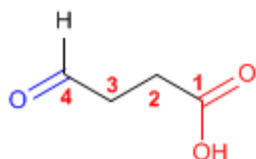


Ciclohexanocarbaldehído

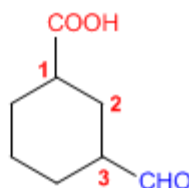


3-Bromociclopentanocarbaldehído

**Regla 3.** Cuando en la molécula existe un grupo prioritario al aldehído, este pasa a ser un sustituyente que se nombra como oxo- o formil-.



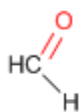
Ácido 4-oxobutanoico



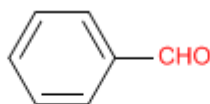
Ácido 3-formilciclohexanocarboxílico

Tanto **-carbaldehído** como **formil-** son nomenclaturas que incluyen el carbono del grupo carbonilo. **-carbaldehído** se emplea cuando el aldehído es grupo funcional, mientras que **formil-** se usa cuando actúa de sustituyente.

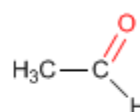
**Regla 4.** Algunos nombres comunes de aldehídos aceptados por la IUPAC son:



Formaldehído  
(Metanal)

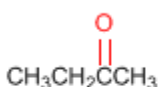


Benzaldehído  
(Benceno**carbaldehído**)

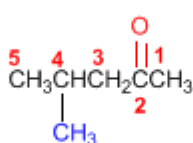


Acetaldehído  
(Etanal)

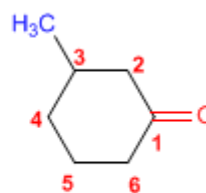
**Regla 5.** Las cetonas se nombran sustituyendo la terminación **-ano** del alcano con igual longitud de cadena por **-ona**. Se toma como cadena principal la de mayor longitud que contiene el grupo carbonilo y se numera para que éste tome el localizador más bajo.



Butan**ona**

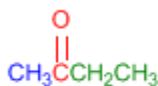


4-Metil-2-pentan**ona**

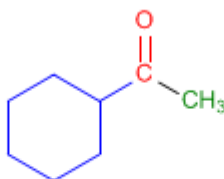


3-Metilciclohexan**ona**

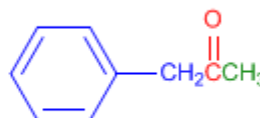
**Regla 6.** Existe un segundo tipo de nomenclatura para las cetonas, que consiste en nombrar las cadenas como sustituyentes, ordenándolas alfabéticamente y terminando el nombre con la palabra cetona.



Etil metil **cetona**

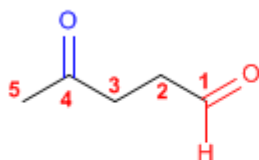


Ciclohexil metil **cetona**

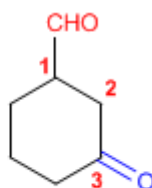


Fenil metil **cetona**

**Regla 7.** Cuando la cetona no es el grupo funcional de la molécula pasa a llamarse **OXO-**.



4-Oxopentan**al**

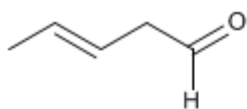


3-Oxociclohexano**carbaldehído**

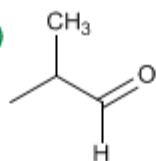
## Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Problema 9.1

Nombra los siguientes aldehídos y cetonas:

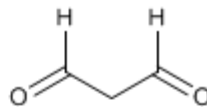
a)



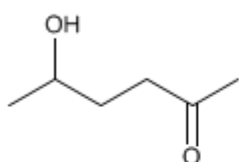
b)



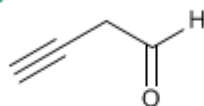
c)



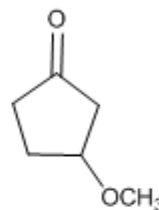
d)



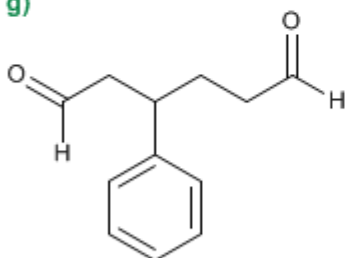
e)



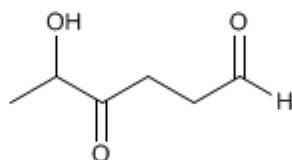
f)



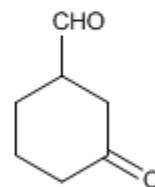
g)



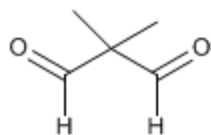
h)



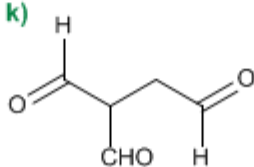
i)



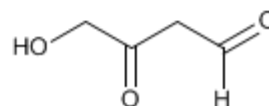
j)



k)

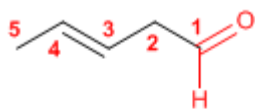


l)

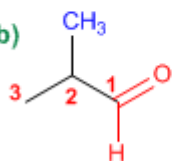


Solución

a)



b)



1. Cadena principal: 5 carbonos (pentano)

2. Numeración: comienza en el aldehído (grupo funcional)

Grupo funcional: aldehído

3. Nombre: Pent-3-enal

1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)

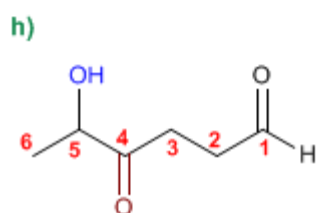
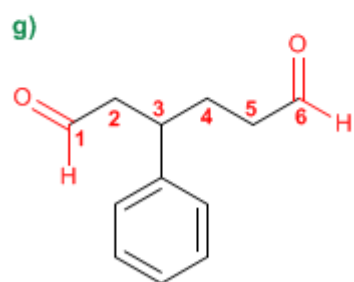
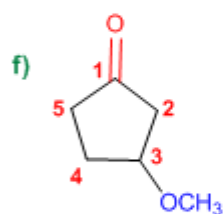
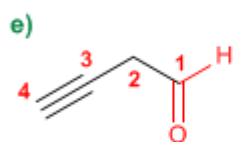
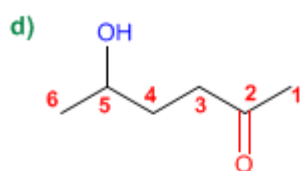
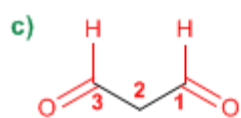
2. Numeración: localizador más bajo al aldehído.

3. Grupo funcional: aldehído

4. Sustituyentes: metilo en 2.

5. Nombre: 2-Metilpropanal

Los aldehídos y cetonas son prioritarios sobre alquenos y alquinos, y se numeran otorgándoles el localizador más bajo



1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehído)
3. Nombre: Propanodial



1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: asignar el menor localizador a la cetona
4. Sustituyentes: hidroxí en 5.
5. Nombre: 5-Hidroxihexan-2-ona

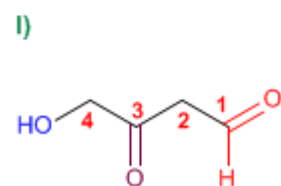
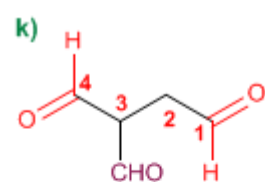
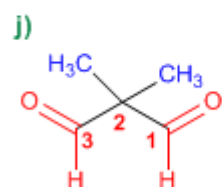
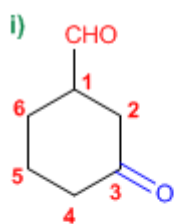
1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Nombre: But-3-inal

1. Cadena principal: ciclo de 5 miembros (ciclopentano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: comienza en la cetona y prosigue hacia el sustituyente
4. Sustituyentes: metoxi en 3.
5. Nombre: 3-Metoxiciclopentanona

1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehído)
3. Numeración: comienza en el extremo que otorga al fenilo el localizador más bajo.
4. Sustituyentes: fenilo en 3.
5. Nombre: 3-Fenilhexanodial

1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Sustituyentes: hidroxí en 5 y oxo en 4.
5. Nombre: 5-Hidroxí-4-oxohexanal

Los aldehídos son prioritarios sobre las cetonas que pasan a nombrarse como sustituyentes (oxo-)



1. Cadena principal: ciclo de 6 miembros (ciclohexano)
2. Grupo funcional: aldehído (-carbaldehído)
3. Numeración: menor localizador al grupo -CHO (este no se numera)
4. Sustituyentes: cetona (oxo-) en 3
5. Nombre: 3-Oxociclohexanocarbaldehído

1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehído)
3. Sustituyentes: metilos en 2,2.
4. Nombre: 2,2-Dimetilpropanodial

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Sustituyentes: formil en 3
4. Nombre: 3-Formilbutanodial

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Sustituyentes: hidroxil en 4 y oxo en 3.
5. Nombre: 4-Hidroxil-3-oxobutanal

## Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Problema 9.2

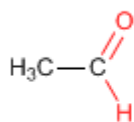
PRINT EMAIL

Dibuja la estructura de los siguientes aldehídos y cetonas:

- |   |                                  |
|---|----------------------------------|
| a) Etanal (acetaldehído)                          | g) 2,5-Dioxooctanodial           |
| b) 3-Metilbutanal                                 | h) 1,3-Ciclohexanodiona          |
| c) Benzaldehído                                   | i) 3-Metil-3-pental              |
| d) 4-Hidroxyciclohexanocarbaldehído               | j) 3-Oxobutanal                  |
| e) 3-Hidroxi-4-metil-5-oxociclohexanocarbaldehído | k) 3-Hidroxyciclopentanona       |
| f) 2-Metil-2,5-octanodiona                        | l) 4-Etoxi-5-fenil-3-oxoheptanal |

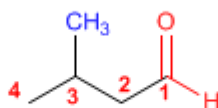
Solución

a)



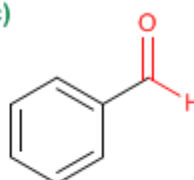
Etanal (acetaldehído)

b)

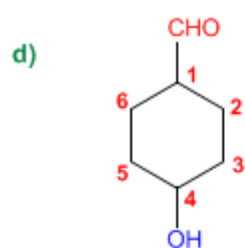


3-Metilbutanal

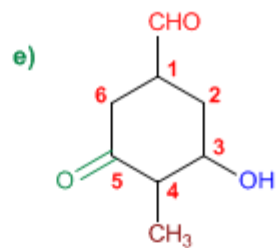
c)



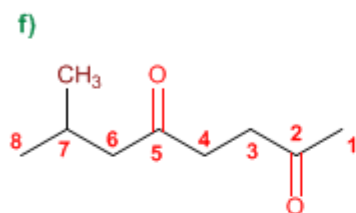
Benzaldehído



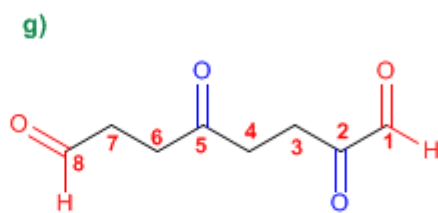
4-Hidroxiciclohexanocarbaldehído



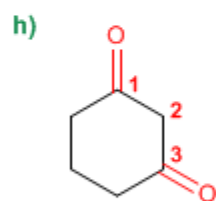
3-Hidroxi-4-metil-5-oxociclohexanocarbaldehído



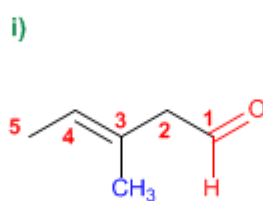
7-Metil-2,5-octanodiona



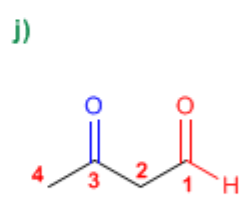
2,5-Dioxooctanodial



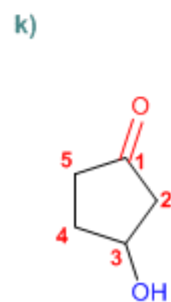
1,3-Ciclohexanodiona



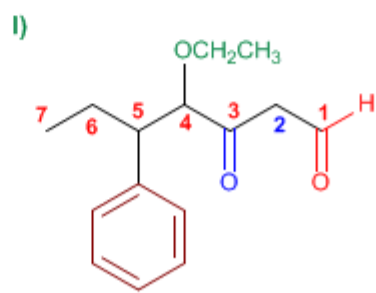
3-Metil-3-pentenal



3-Oxobutanal



3-Hidroxiciclopentanona

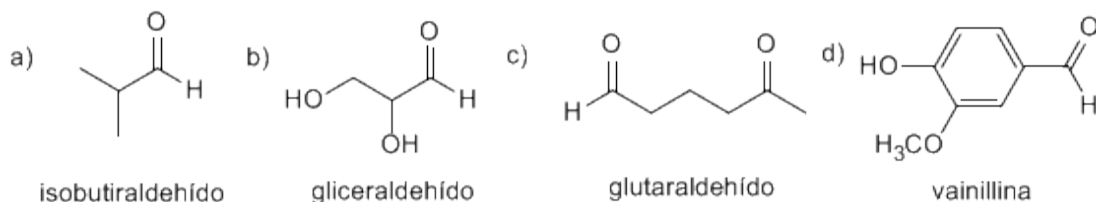


4-Etoxi-5-fenil-3-oxoheptanal

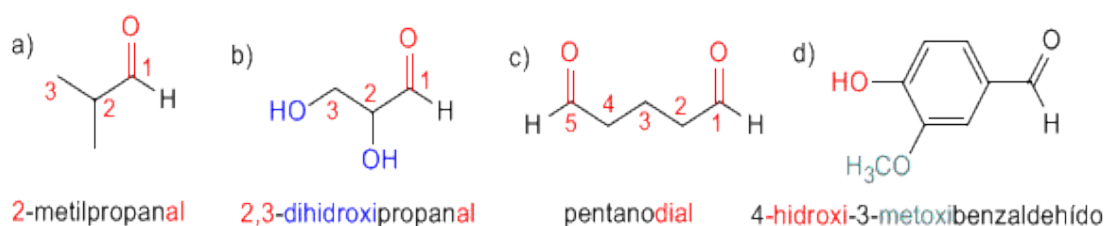
# PROBLEMAS RESUELTOS DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

## Aldehídos y Cetonas: Problema 1

1) A continuación se dan nombres comunes y las fórmulas estructurales de algunos compuestos carbonílicos. Indique el nombre correspondiente según la IUPAC.



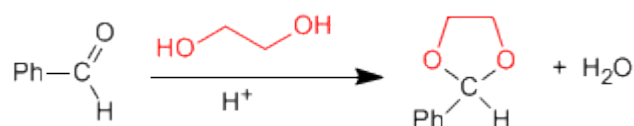
Solución



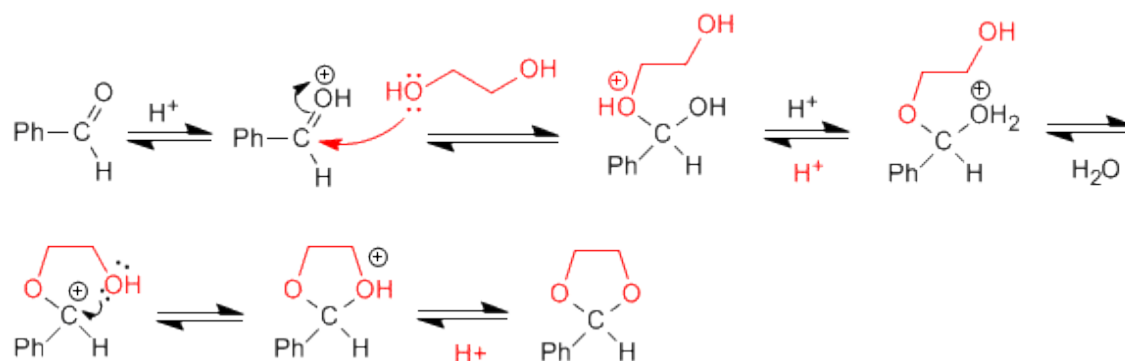
## Aldehídos y cetonas: Problema 2

Dibuje la estructura del acetal que se forma cuando el benzaldehído se calienta con 1,2-etanodiol en medio ácido. Escriba un mecanismo detallado que justifique su formación. Describa paso a paso la hidrólisis de este acetal en medio ácido acuoso.

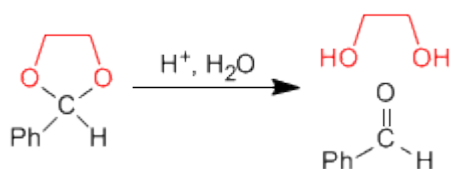
SOLUCIÓN



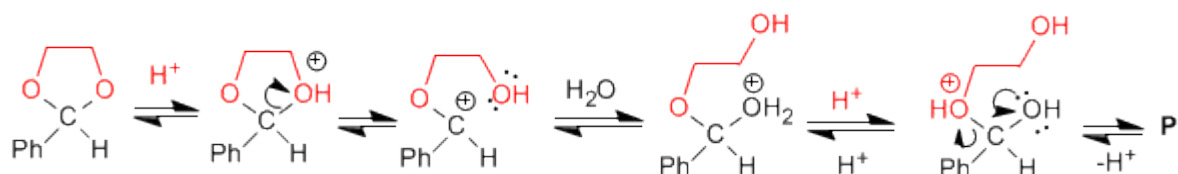
Mecanismo de formación del acetal:



La hidrólisis del acetal en medio ácido acuoso sigue es etapas inversas a la síntesis.



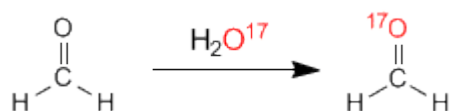
Mecanismo de hidrólisis del acetal cíclico.



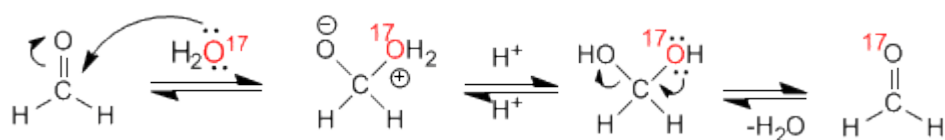
### Aldehídos y Cetonas: Problema 3

Cuando se disuelve formaldehído en agua marcada con  $^{17}\text{O}$ , se observa que después de unas horas tanto el hidrato del formaldehído como el formaldehído han incorporado el isótopo  $^{17}\text{O}$ . Sugiera una explicación razonable de este hecho.

SOLUCION



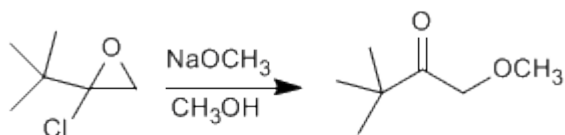
Mecanismo:



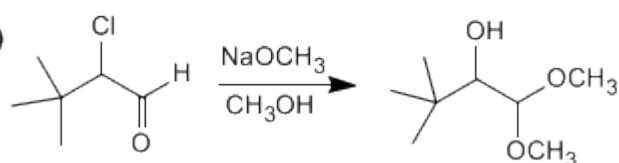
### Aldehídos y Cetonas: Problema 4

Sugiera un mecanismo razonable para una de las siguientes reacciones:

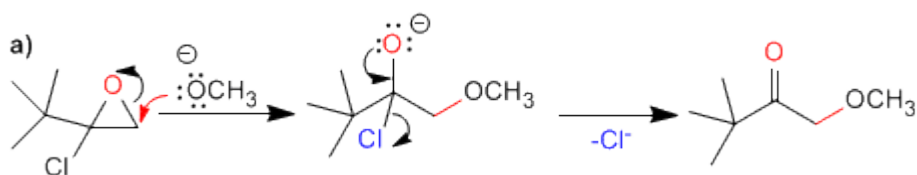
a)



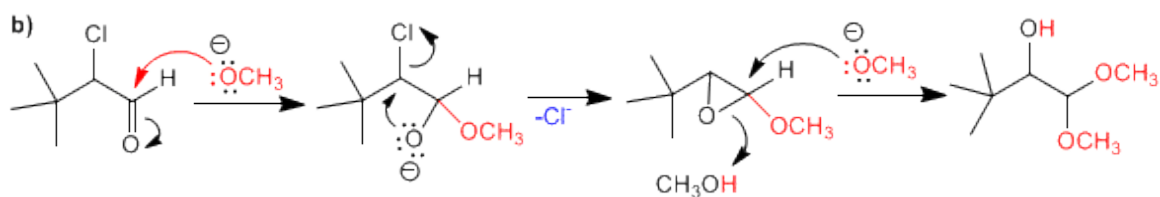
b)



## SOLUCION



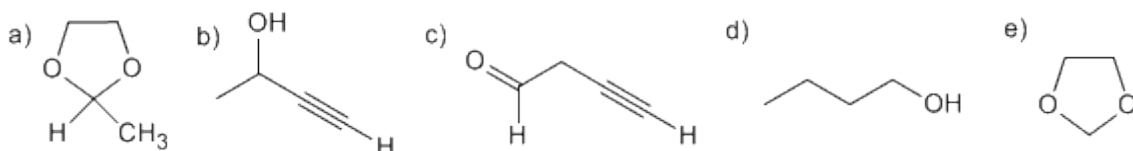
La primera etapa consiste en la apertura del oxaciclopropano sobre el carbono menos sustituido. En la segunda etapa, la cesión del par del oxígeno elimina el cloro, formándose un carbonilo.



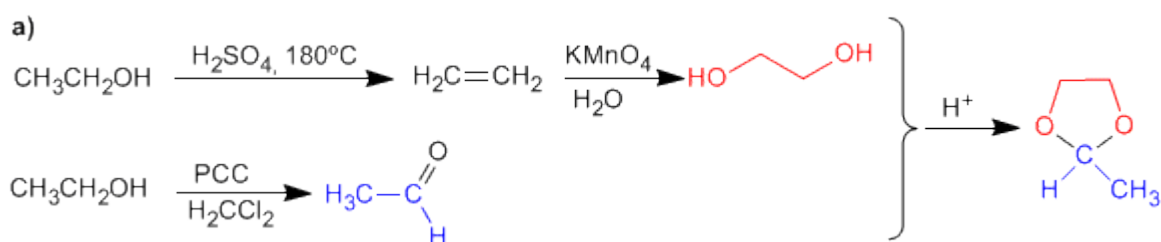
En el primer paso hay dos posibles posiciones de ataque; el carbono carbonilo y el carbono del cloro. Como el producto final no tiene metóxido en el carbono del cloro, atacamos al carbonilo. En la segunda etapa se produce una sustitución nucleófila intramolecular. Para terminar el metóxido abre el epóxido.

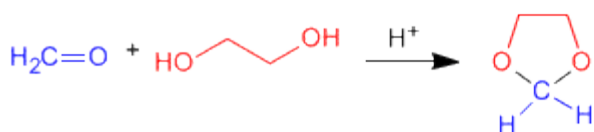
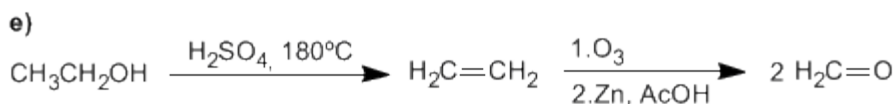
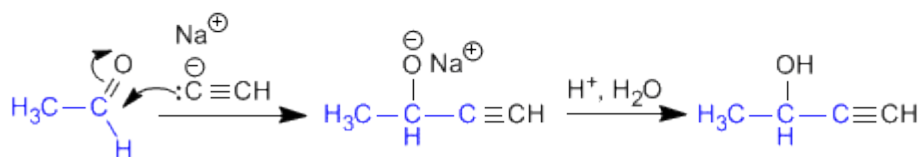
## Aldehídos y Cetonas: Problema 5

Usando etanol como fuente de todos los átomos de carbono y los reactivos que necesite, describa una síntesis eficiente de cada una de las sustancias siguientes:

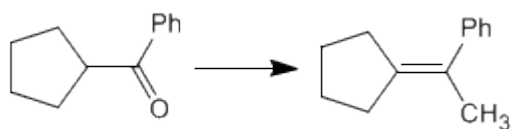


## SOLUCIÓN

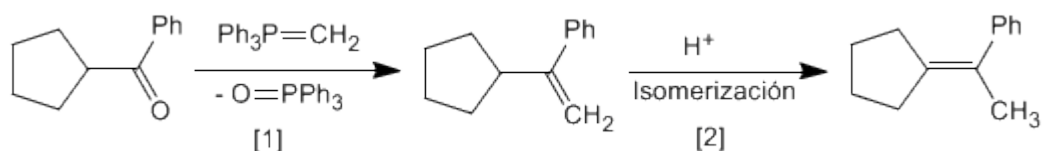




Utilizando los reactivos necesarios, indicar las etapas que permiten realizar la siguiente transformación:



### SOLUCIÓN

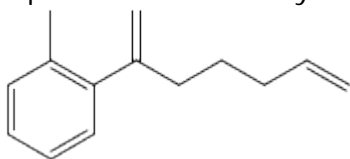


[2] Isomerización en medio ácido, impulsada por la mayor estabilidad del alqueno interno.



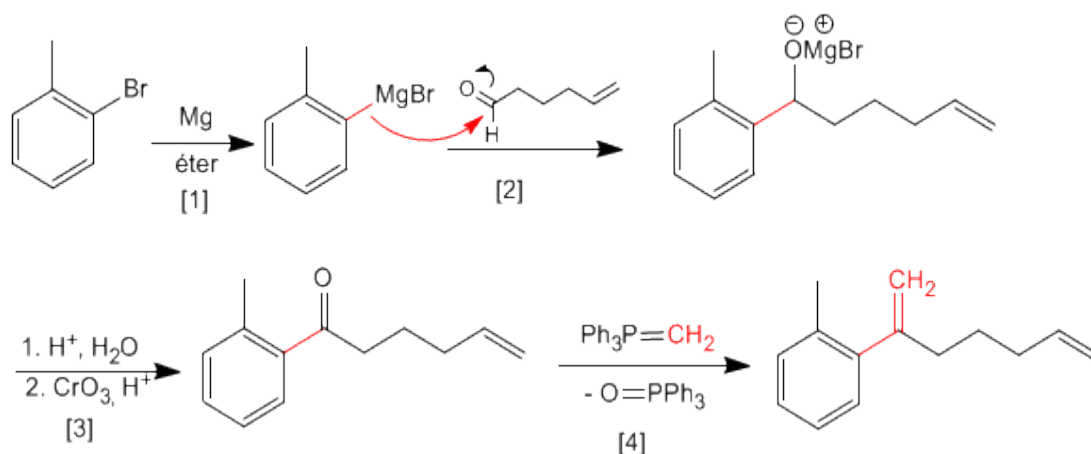
## Aldehídos y Cetonas: Problema 7

A partir de 5-hexenal y o-bromotolueno obtener el siguiente producto.



Pueden ser necesarios reactivos orgánicos e inorgánicos adicionales.

SOLUCIÓN



[1] Formación del magnesiano

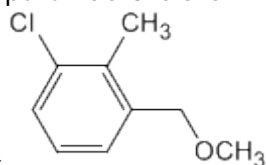
[2] Ataque nucleófilo del magnesiano al carbonilo.

[3] Hidrólisis y posterior oxidación del alcohol secundario.

[4] Reacción de Wittig entre la cetona y el trifenilmetilenfosforano.

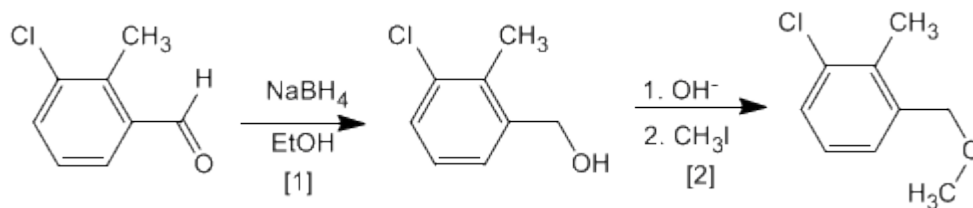
## Aldehídos y Cetonas: Problema 8

Obtener a partir de 3-cloro-2-metilbenzaldehído y de los reactivos



necesarios  
el compuesto siguiente:

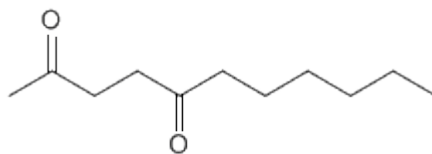
SOLUCIÓN



[1] Reducción del aldehído a alcohol

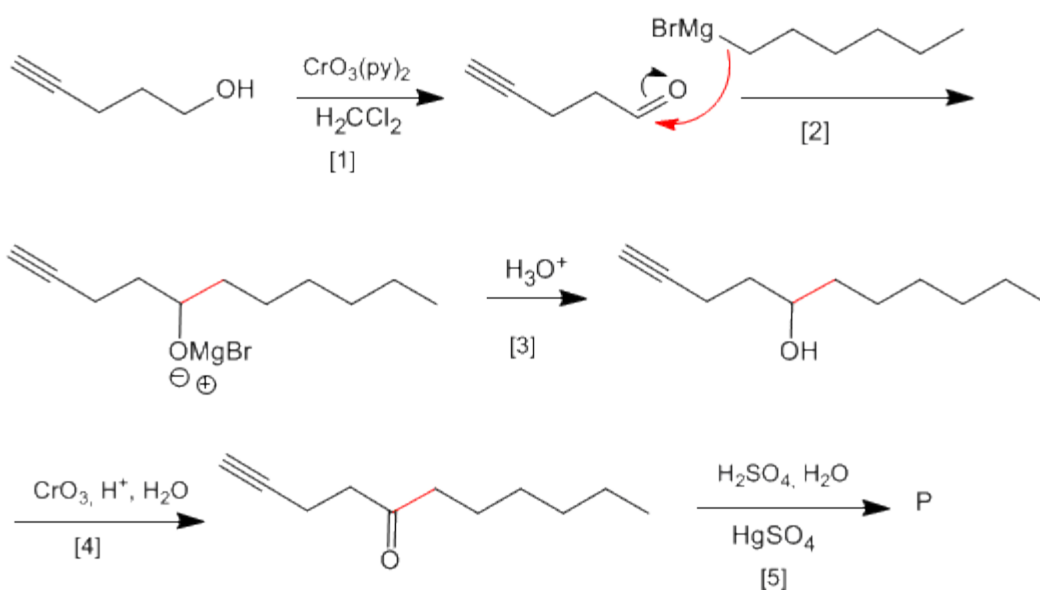
[2] Síntesis de Williamson de éteres.

## Aldehídos y Cetonas: Problema 9



A partir de 4-pentin-1-ol obtener:

SOLUCIÓN

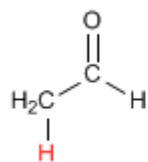


- [1] Oxidación del alcohol a aldehído
- [2] Formación del enlace carbono-carbono mediante organometálicos de magnesio
- [3] Protonación del alcohol
- [4] Oxidación del alcohol con Jones (Puedes utilizar también  $\text{CrO}_3(\text{py})_2$ )
- [5] Hidratación Markovnikov del alquino, para formar cetonas

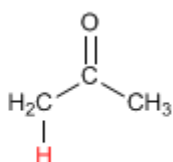
# TEORÍA DE ENOLES Y ENOLATOS

## Formación de Enolatos

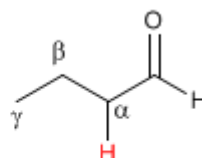
Los aldehídos y cetonas presentan hidrógenos ácidos en la posición vecina al grupo carbonilo, conocida como posición alfa. Estos hidrógenos presentan un pKa comprendido entre 18 y 21.



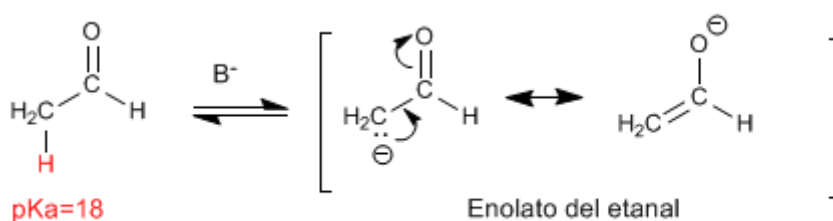
pKa=18



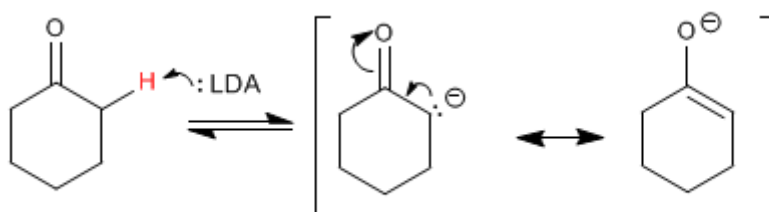
pKa=20-21



La acidez de los hidrógenos  $\alpha$  es debida a la estabilización de la base conjugada (enolato) por resonancia.



Enolato del etanal

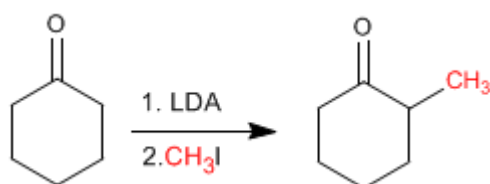


Enolato de la ciclohexanona

## Alquilación de Enolatos

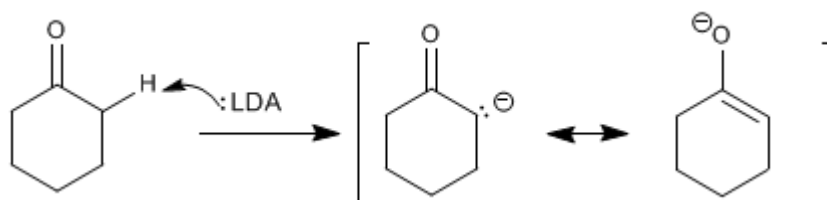
Los enolatos actúan como nucleófilos a través del carbono atacando a un gran número de electrófilos (haloalcanos, epóxidos, carbonilos, ésteres.....). En este punto nos fijaremos en la reacción entre enolatos y haloalcanos, que permite añadir cadenas carbonadas a la posición  $\alpha$  de la cadena.

La Ciclohexanona se convierte en 2-Metilciclohexanona por tratamiento con LDA seguido de yoduro de metilo.

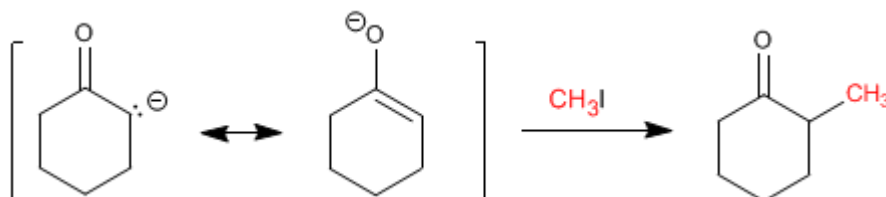


Etapas del mecanismo por el que se alquila la ciclohexanona:

**Etapas 1.** Formación del enolato

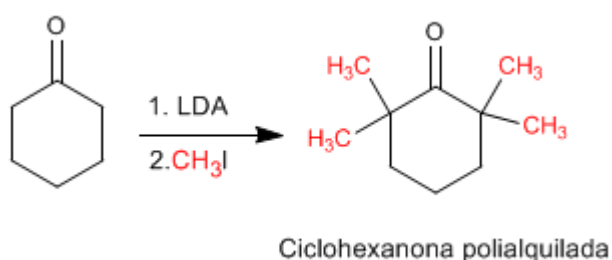


**Etapas 2.** Ataque nucleófilo del enolato sobre el haloalcano (Reacción de tipo S<sub>N</sub>2)



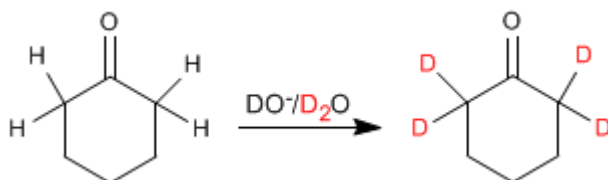
Las reacciones de alquilación tienen dos importantes problemas.

1. Competencia con la condensación aldólica. Los carbonilos en medio básico tienden a condensar para formar aldoles.
2. La reacción es difícil de controlar y tiende a polialquilar el carbonilo.



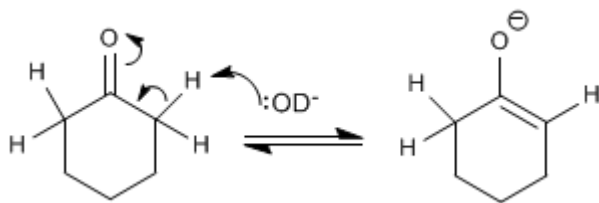
## Intercambio hidrógeno - Deuterio

Los aldehídos y cetonas intercambian sus hidrógenos a por deuterios cuando se tratan con DO<sup>-</sup>/D<sub>2</sub>O o con D<sup>+</sup>/D<sub>2</sub>O. En medios básicos la reacción transcurre a través de enolatos y en medios ácidos los intermediarios formados son enoles.

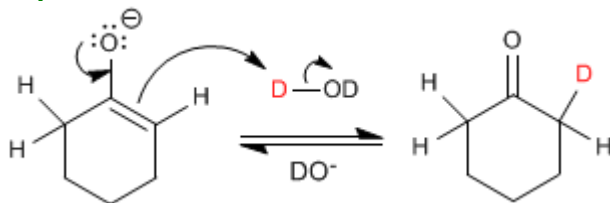


El mecanismo del intercambio hidrógeno-deuterio transcurre en los siguientes pasos:

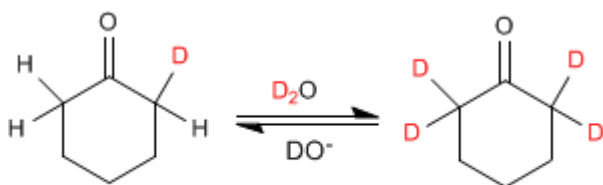
**Etapas 1.** Formación del enolato



**Etapas 2.** Transferencia del deuterio al enolato



**Etapas 3.** Sustitución del resto de hidrógenos



## Halogenación de aldehídos y cetonas

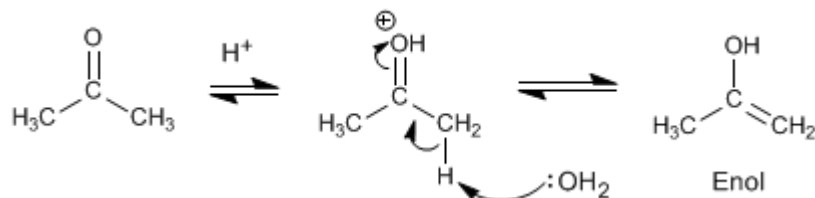
Los aldehídos y cetonas reaccionan con halógenos en medios ácidos o básicos produciéndose la sustitución de hidrógenos  $\alpha$  por halógenos.

Halogenación de la propanona en medio ácido:

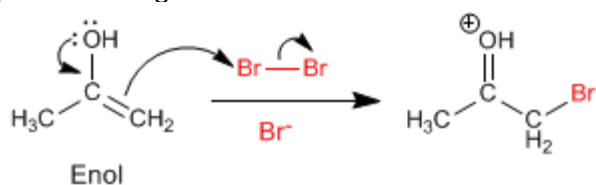


El mecanismo de halogenación en **medio ácido** tiene las siguientes etapas:

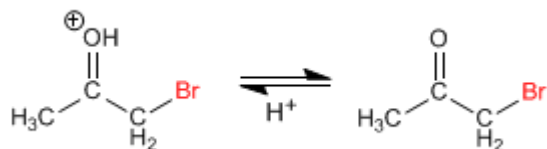
**Etapas 1.** Formación del enol



**Etapas 2.** Ataque nucleófilo del enol sobre el halógeno ayudado por la cesión del para del oxígeno.

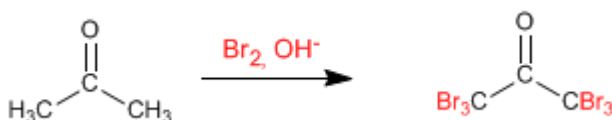


### Etapa 3. Desprotonación



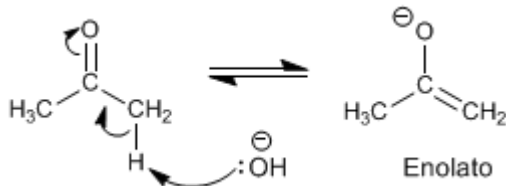
Trabajando con un equivalente de reactivo la halogenación para en una primera adición y no ocurren polihalogenaciones. El paso clave del mecanismo es la formación del enol y esta etapa requiere protonar el oxígeno del carbonilo. Una vez halogenada la posición  $\alpha$  al oxígeno se vuelve menos básico, debido al efecto electronegativo del bromo, protonándose peor.

Halogenación de la propanona en **medio básico**:

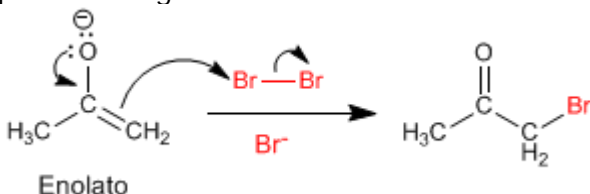


La halogenación en medio básico tiene el siguiente mecanismo:

### Etapa 1. Formación del enolato



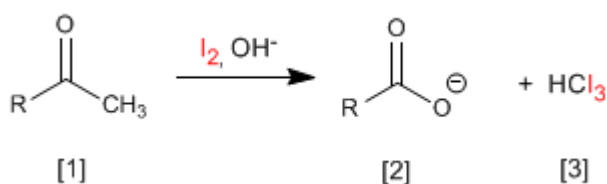
**Etapa 2.** Ataque nucleófilo del enolato sobre el halógeno ayudado por la cesión del par del oxígeno.



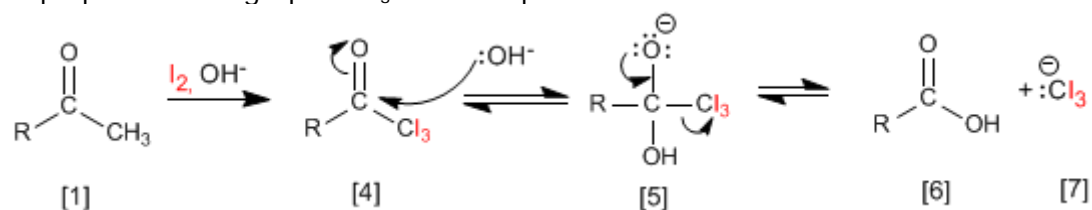
Este mecanismo se repite otras 5 veces sustituyendo todos los hidrógenos  $\alpha$  por halógenos. En este caso la reacción no para puesto que el producto halogenado es más reactivo que la propanona de partida. La base arranca mejor los hidrógenos en el producto halogenado (son más ácidos), haciendo imposible parar la reacción.

## Reacción del Haloformo (Yodoformo)

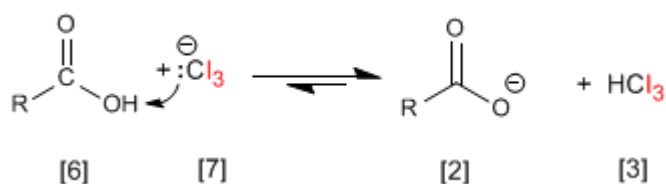
Las cetonas metílicas [1] reaccionan con halógenos en medios básicos generando carboxilatos [2] y haloformo [3].



El mecanismo consiste en halogenar completamente el metilo, sustituyendo en una etapa posterior el grupo -CX<sub>3</sub> formado por -OH.



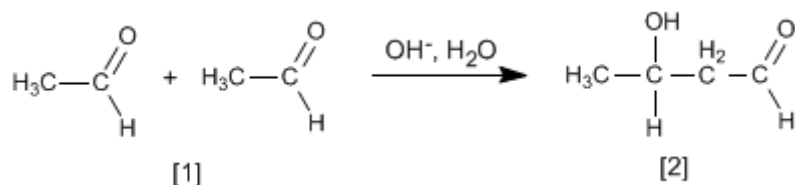
El grupo Cl<sub>3</sub><sup>-</sup> es muy básico y desprotona el ácido carboxílico formándose yodoformo y el carboxilato.



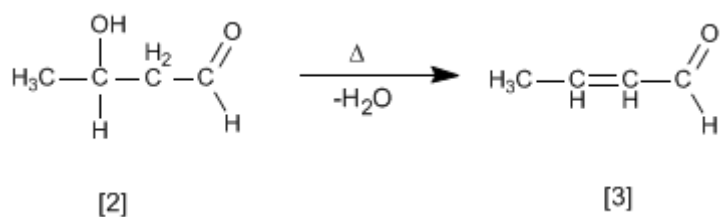
Esta reacción (con yodo) puede emplearse como ensayo analítico para identificar cetonas metílicas aprovechando que el yodoformo precipita de color amarillo.

## Condensación Aldólica

Aldehídos y cetonas [1] condensan en medios básicos formando aldoles [2]. Esta reacción se denomina condensación aldólica.

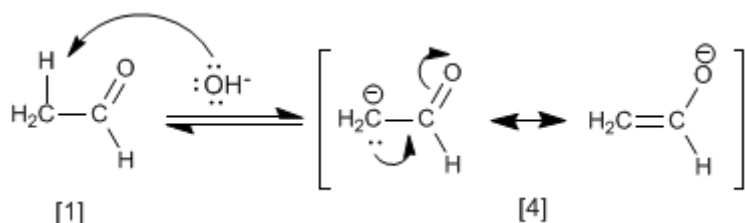


El aldol [2] formado deshidrata en el medio básico por calentamiento para formar un α,β-insaturado [3].



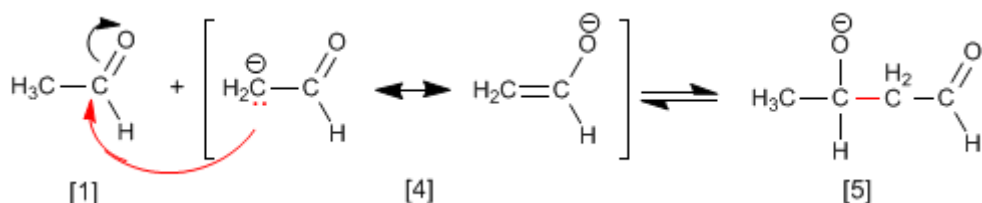
El mecanismo de la condensación aldólica transcurre con formación de un enolato, que ataca al carbonilo de otra molécula. En esta condensación se forma un enlace carbono-carbono entre el carbonilo de una molécula y el carbono  $\alpha$  de la otra.

### Etapas 1. Formación del enolato

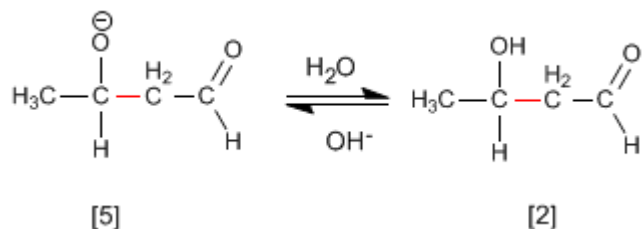


La base desprotona el carbono alfa del etanal [1] generando el enolato [4] estabilizado por resonancia.

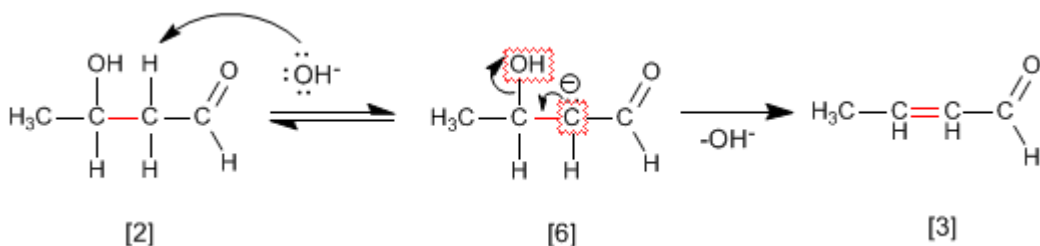
### Etapas 2. Ataque nucleófilo del enolato sobre el carbonilo



### Etapas 3. Protonación



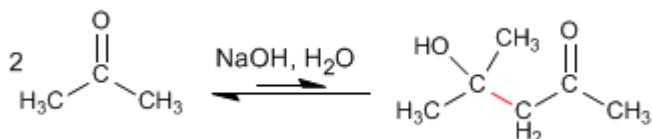
### Etapas 4. Deshidratación del aldol



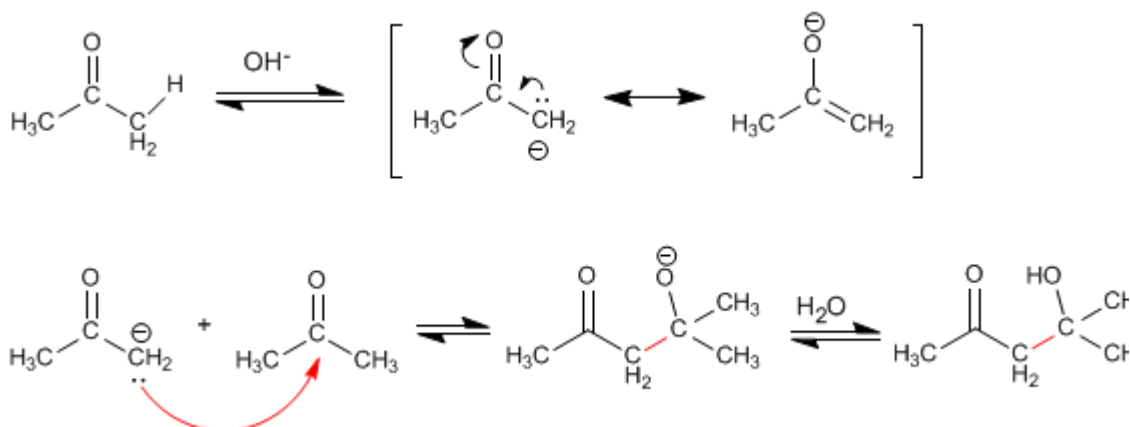


## Condensación aldólica con cetonas

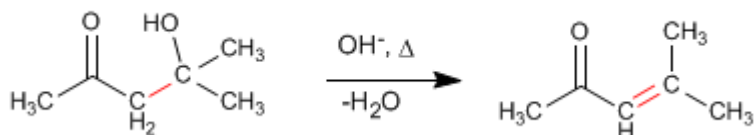
Las cetonas son menos reactivas que los aldehídos y dan un rendimiento muy bajo en la condensación aldólica. Así, dos moléculas de propanona condensan para formar el aldol correspondiente con un rendimiento del 2%. Se pueden conseguir porcentajes elevados del producto separándolo del medio de reacción según se va formando, o bien, calentando para deshidratarlo. De ambas formas los equilibrios de la aldólica se desplazan hacia el producto final.



**Mecanismo de la reacción:**

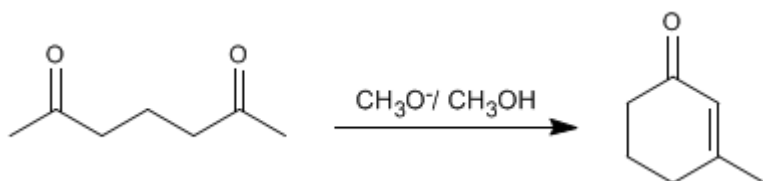


La deshidratación final permite el desplazamiento de los equilibrios. También se puede realizar una extracción del aldol del medio de reacción para favorecer la reacción.



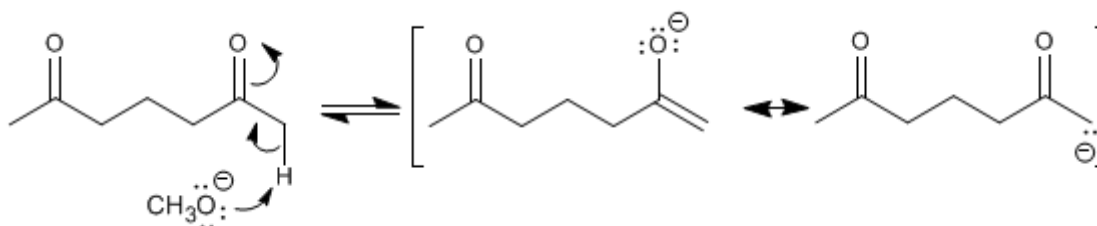
## Condensación aldólica intramolecular

Los compuestos dicarbonílicos condensan mediante la aldólica intramolecular en medios básicos. En esta reacción se obtienen ciclos de cinco o seis miembros. Así, la 2,6-heptanodiona condensa con metóxido en metanol para formar el 3-metilciclohex-2-enona.

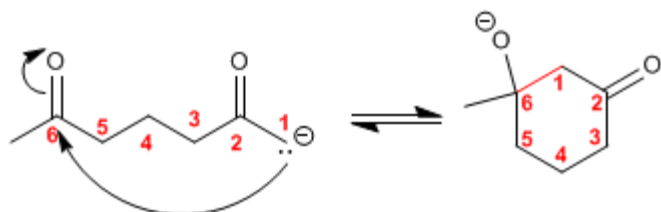


El mecanismo de la reacción transcurre a través de las siguientes etapas:

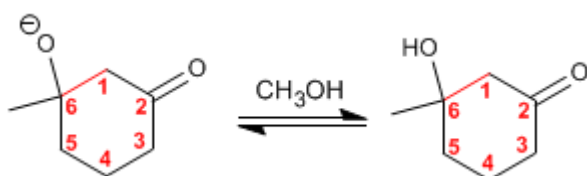
### Etapa 1. Formación del enolato.



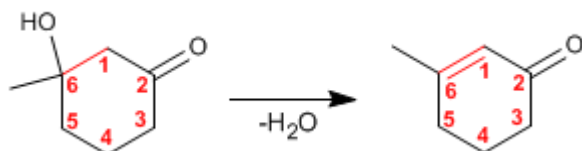
### Etapa 2. Adición nucleófila intramolecular



### Etapa 3. Protonación de la base del aldol



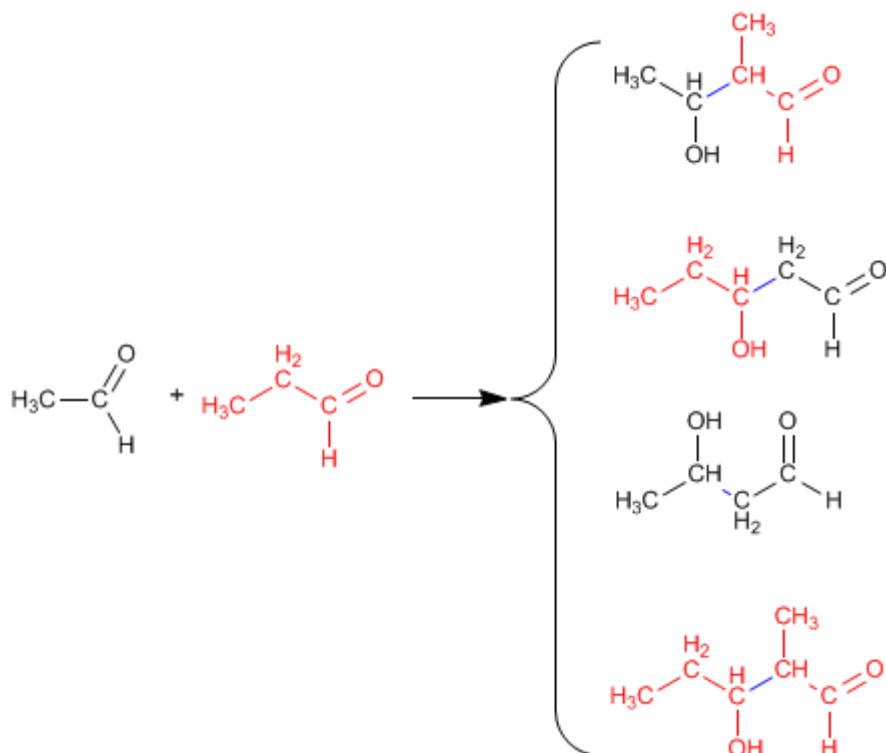
### Etapa 4. Deshidratación del aldol



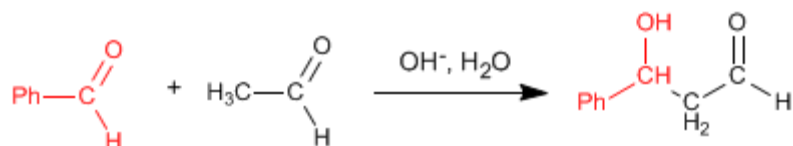
## Condensación aldólica cruzada o mixta

La reacción entre dos carbonilos diferentes se llama aldólica cruzada o mixta. Esta reacción sólo tiene utilidad sintética en dos casos:

1. Sólo uno de los carbonilos puede formar enolatos.
  2. Uno de los carbonilos es mucho más reactivo que el otro.
- En el resto de situaciones la aldólica mixta genera mezclas de cuatro productos. Veamos como ejemplo la condensación del etanal y propanal.

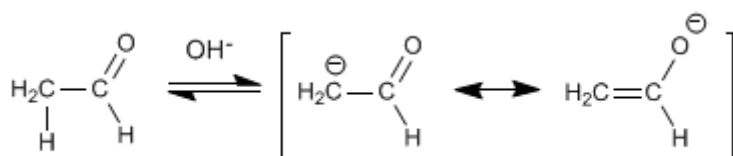


La condensación aldólica mixta del etanal con el benzaldehído genera un producto, cuando se trabaja en exceso de benzaldehído, debido a que el benzaldehído carece de hidrógenos en el carbono alfa y no puede formar enolatos.



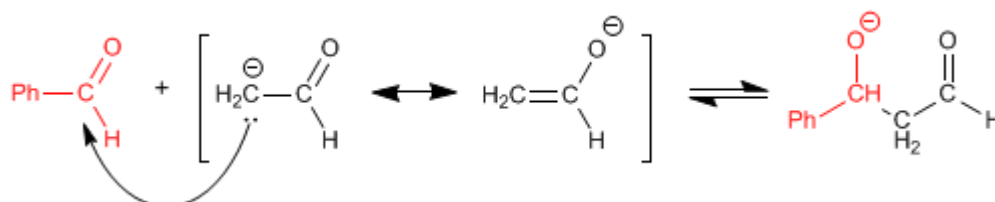
El mecanismo de esta reacción tiene lugar en las siguientes etapas:

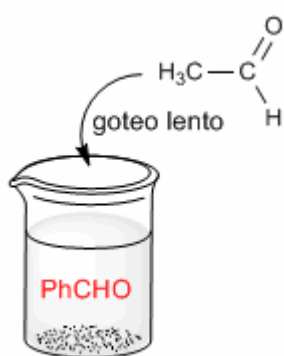
### **Etapas 1.** Enolización del etanal



La formación de enolatos sólo puede tener lugar con el etanal, puesto que el benzaldehído carece de hidrógenos ácidos en el carbono alfa.

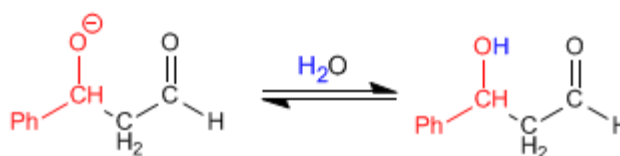
### **Etapas 2.** Ataque nucleófilo del enolato al benzaldehído.





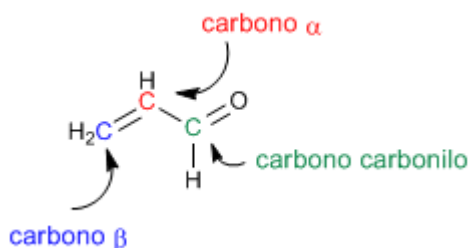
En esta etapa puede ocurrir el ataque del enolato de etanal sobre si mismo. Para evitarlo debe trabajarse en exceso de benzaldehído. Un procedimiento experimental muy usado para evitar la condensación del etanal consigo mismo es gotear lentamente el etanal sobre una disolución básica de benzaldehído

### Etapa 3. Protonación



## Síntesis de carbonilos alfa,beta-insaturados

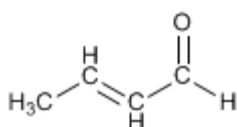
Los carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados son compuestos orgánicos que tienen un doble enlace entre las posiciones  $\alpha,\beta$  de un aldehído o cetona.



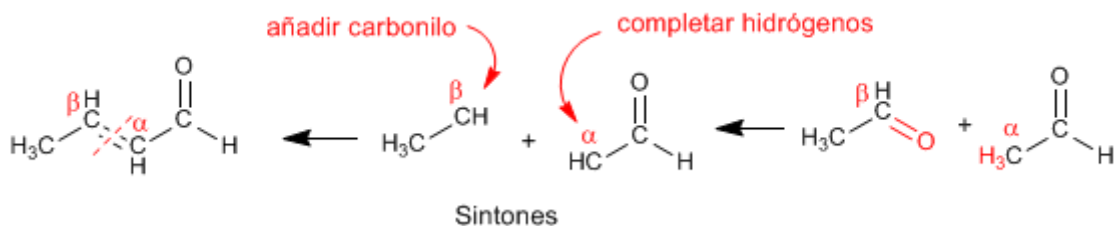
El propenal o acroleína es un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado. Sus dos dobles enlaces conjugados le confieren una reactividad especial.

Existen 4 métodos importantes para la preparación de  $\alpha,\beta$ -insaturados: condensación aldólica, halogenación del carbono  $\alpha$  seguida de eliminación, oxidación de alcoholes alílicos y Wittig.

**Método 1.** Preparar mediante la condensación aldólica el siguiente compuesto.

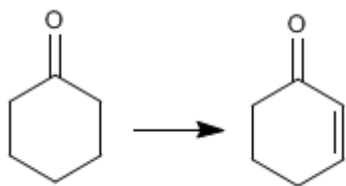


Empleamos la retrosíntesis para preparar el compuesto. Al ser de la familia de los  $\alpha,\beta$ -insaturados se puede obtener mediante la condensación aldólica.

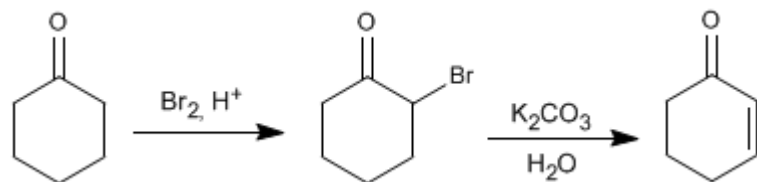


Para obtener los reactivos que forman el  $\alpha,\beta$ -insaturado se rompe por el doble enlace, obteniéndose los sintones (equivalentes sintéticos). Los reactivos se obtienen añadiendo al carbono  $\beta$  un carbonilo y completando los hidrógeno que faltan en el carbono  $\alpha$ .

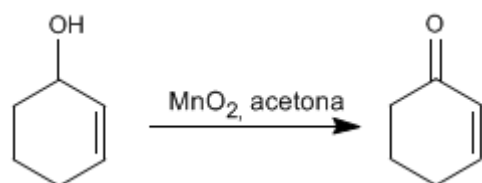
**Ejemplo 2.** Indicar como se puede realizar las siguiente transformación.



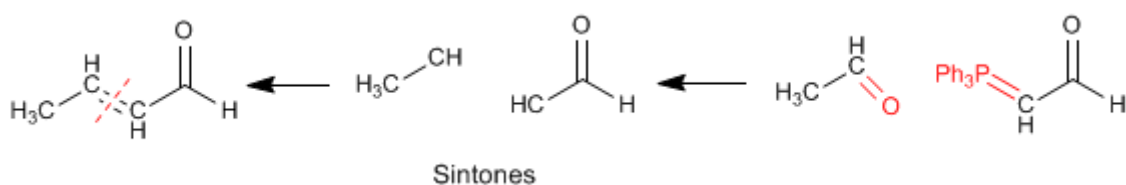
En una primera etapa se halogena la posición  $\alpha$  del carbonilo. En la segunda etapa se realiza una eliminación que nos deja el producto final.



**Método 3.** La oxidación de alcoholes alílicos con dióxido de manganeso en acetona produce  $\alpha,\beta$ -insaturados

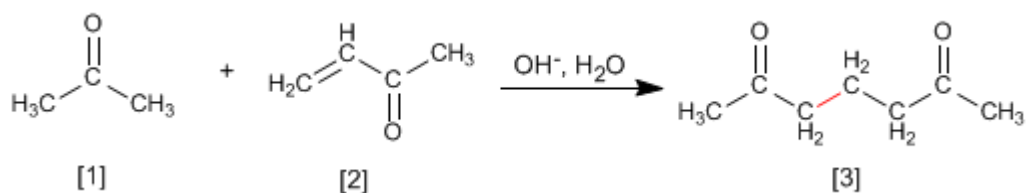


**Método 4.** Reacción de Wittig



## Adición de Michael y anelación de Robinson

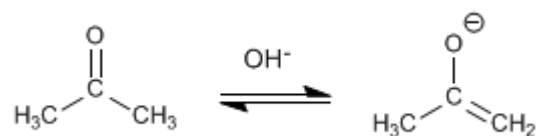
Los enolatos de aldehídos o cetonas se adicionan a los  $\alpha,\beta$ -insaturados para formar 1,5-dicarbonilos. Esta reacción se denomina adición de Michael.



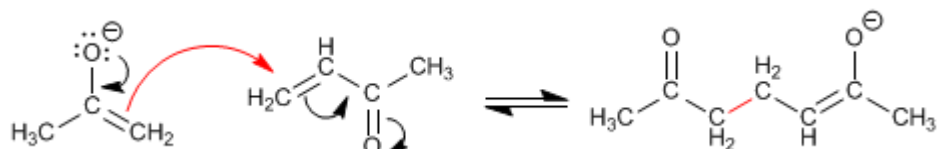
La propanona [1] reacciona con el  $\alpha,\beta$ -insaturado [2] para formar el 1,5-dicarbonilo [3]

Mecanismo de la Adición de Michael:

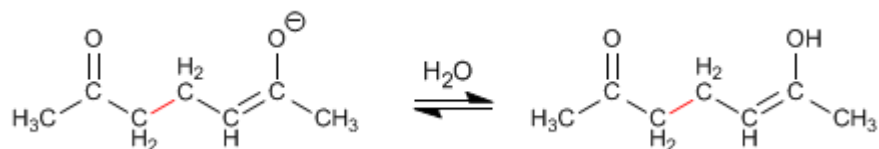
**Etapas 1.** Formación del enolato.



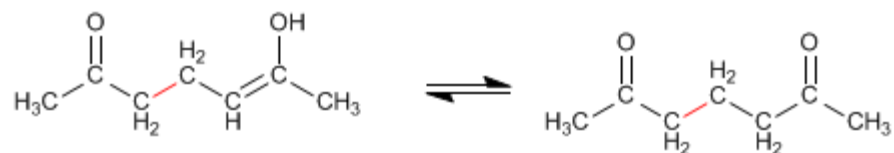
**Etapas 2.** Ataque nucleófilo del enolato al carbono  $\beta$  del  $\alpha,\beta$ -insaturado.



**Etapas 3.** Equilibrio ácido-base



**Etapas 4.** Tautomería ceto-enol



El producto de Michael puede condensar mediante una aldólica intramolecular, formando un  $\alpha,\beta$ -insaturado. El conjunto de la adición de Michael y la aldólica final se conoce como reacción de Robinson

*Chemsoft ®*

# *Química Orgánica*

*Recopilación : 2da Edición - 2009*

*José A.*

# *Química Orgánica*

*Recopilación: 2da Edición*

*Diciembre 2009*



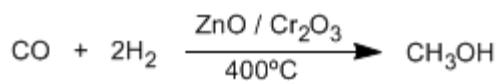
## *Índice:*

- i. Alcoholes*
- ii. Éteres*
- iii. Aldehídos y Cetonas*
- iv. Enoles y Enolatos*
- v. Benceno*

## SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ALCOHOLES

### Alcoholes - características generales

Los alcoholes son compuesto orgánicos que contienen el grupo hidroxilo (-OH). El metanol es el alcohol más sencillo, se obtiene por reducción del monóxido de carbono con hidrógeno.

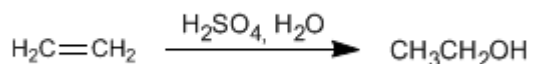


El metanol es un líquido incoloro, su punto de ebullición es 65°C, miscible en agua en todas las proporciones y venenoso (35 ml pueden matar una persona)

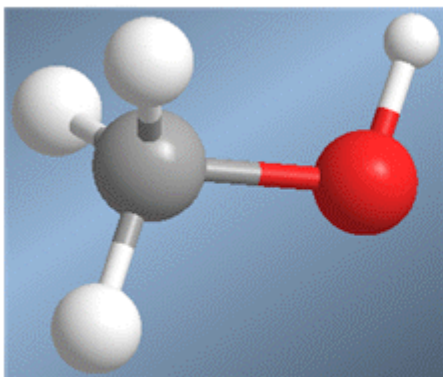
La mitad del metanol producido se oxida a metanal (formaldehído), material de partida para la fabricación de resinas y plásticos.

El etanol se obtiene por fermentación de materia vegetal, obteniéndose una concentración máxima de 15% en etanol. Por destilación se puede aumentar esta concentración hasta el 98%.

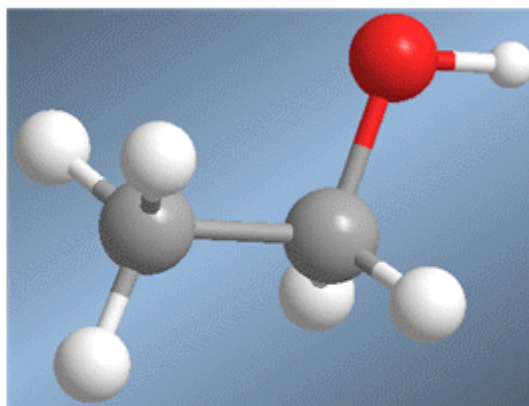
También se puede obtener etanol por hidratación del etileno (eteno) que se obtiene a partir del petróleo.



El etanol es un líquido incoloro, miscible en agua en todas proporciones, con punto de ebullición de 78°C. Es fácilmente metabolizado por nuestros organismos, aunque su abuso causa alcoholismo.



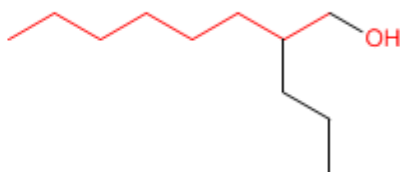
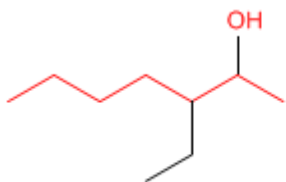
(metanol)  $\text{CH}_3\text{OH}$



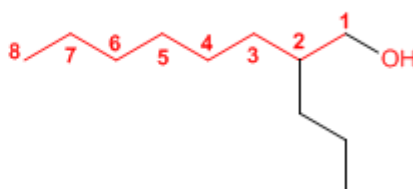
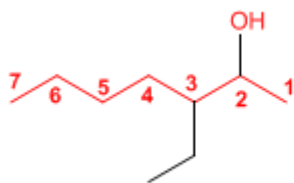
(etanol)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$

## Nomenclatura de Alcoholes

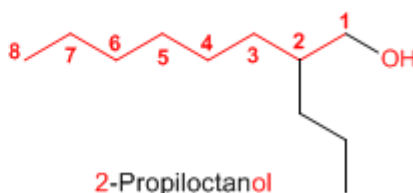
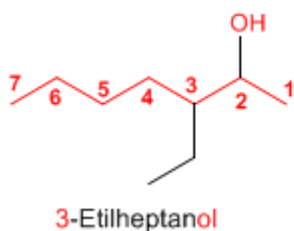
**Regla 1.** Se elige como cadena principal la de mayor longitud que contenga el grupo -OH.



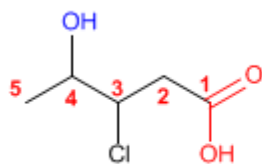
**Regla 2.** Se numera la cadena principal para que el grupo -OH tome el localizador más bajo. El grupo hidroxilo tiene preferencia sobre cadenas carbonadas, halógenos, dobles y triples enlaces.



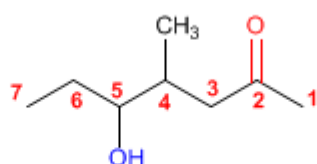
**Regla 3.** El nombre del alcohol se construye cambiando la terminación -o del alcano con igual número de carbonos por -ol



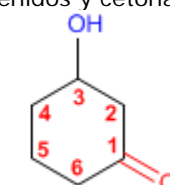
**Regla 4.** Cuando en la molécula hay grupos funcionales de mayor prioridad, el alcohol pasa a ser un mero sustituyente y se llama **hidroxi-**. Son prioritarios frente a los alcoholes: ácidos carboxílicos, anhídridos, ésteres, haluros de alcanoilo, amidas, nitrilos, aldehídos y cetonas.



Ácido 3-cloro-4-hidroxi-pentanoico

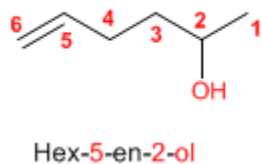


5-Hidroxi-4-metilheptanona

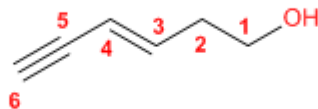


3-Hidroxiciclohexanona

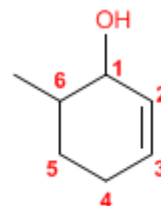
**Regla 5.** El grupo -OH es prioritario frente a los alquenos y alquinos. La numeración otorga el localizador más bajo al -OH y el nombre de la molécula termina en -ol.



Hex-5-en-2-ol



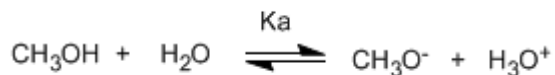
Hex-3-en-5-in-1-ol



6-Metilciclohex-2-en-1-ol

## Acidez y basicidad de alcoholes

Los alcoholes son especies anfóteras (anfipróticas), pueden actuar como ácidos o bases. En disolución acuosa se establece un equilibrio entre el alcohol, el agua y sus bases conjugadas.



Escribiendo la constante del equilibrio ( $K_a$ )

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{O}^-]}{[\text{CH}_3\text{OH}]} = 10^{-15.5}$$

El pequeño valor de la constante nos indica que el equilibrio está totalmente desplazado a la izquierda.


El logaritmo cambiado de signo de la constante de equilibrio nos da el  $pK_a$  del metanol, parámetro que indica el grado de acidez de un compuesto orgánico.

$$pK_a = -\log k_a = 15.5$$


El aumento del  $pK_a$  supone una disminución de la acidez. Así, el metanol con un  $pK_a$  de 15.5 es ligeramente más ácido que el etanol con  $pK_a$  de 15.9.

El  $pK_a$  de los alcoholes se ve influenciado por algunos factores como son el tamaño de la cadena carbonada y los grupos electronegativos

Al aumentar el tamaño de la cadena carbonada el alcohol se vuelve menos ácido.

|                                   |               |   |
|-----------------------------------|---------------|---|
| $\text{CH}_3\text{OH}$            | $pK_a = 15.5$ |  |
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ | $pK_a = 15.9$ |   |
| $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$      | $pK_a = 17.1$ |   |
| $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$       | $pK_a = 18$   |   |

Los grupos electronegativos (halógenos) aumentan la acidez de los alcoholes (bajan el  $pK_a$ )

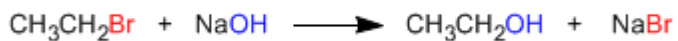
|                                     |               |   |
|-------------------------------------|---------------|---|
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$   | $pK_a = 15.9$ |  |
| $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | $pK_a = 14.3$ |   |
| $\text{F}_3\text{CCH}_2\text{OH}$   | $pK_a = 12.4$ |   |

## Síntesis de Alcoholes a partir de Haloalcanos

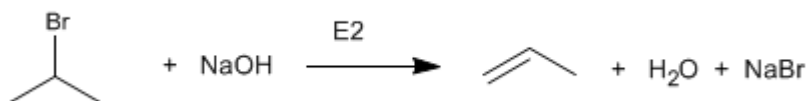
Los alcoholes se pueden obtener a partir de haloalcanos mediante reacciones  $S_N2$  y  $S_N1$

### Síntesis de alcoholes mediante $S_N2$

Los haloalcanos primarios reaccionan con hidróxido de sodio para formar alcoholes. Haloalcanos secundarios y terciarios eliminan para formar alquenos.

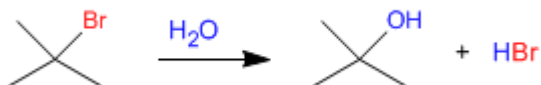


El bromuro de isopropilo (sustrato secundario) elimina al reaccionar con el ión hidróxido.



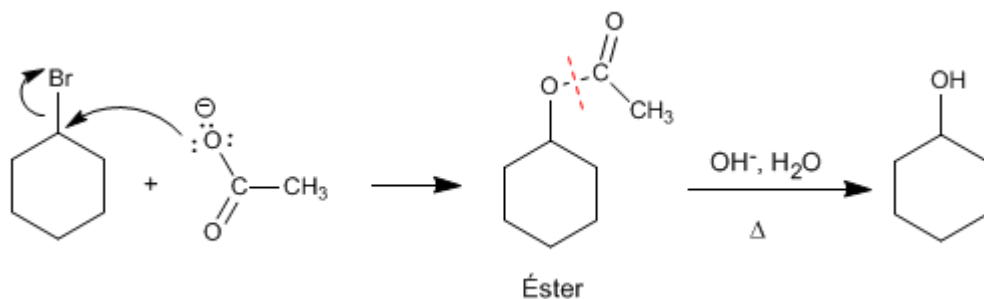
### Síntesis de alcoholes mediante $S_N1$

Los sustratos secundarios y terciarios reaccionan con agua mediante mecanismo  $S_N1$  para formar alcoholes.



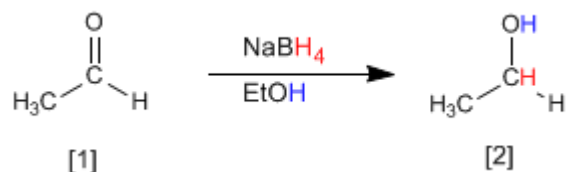
### Hidrólisis de ésteres

Es un método interesante para preparar alcoholes a partir de haloalcanos secundarios. El haloalcano se convierte en éster por reacción con acetato de sodio, para después hidrolizarse en medio ácido o básico, obteniéndose el alcohol.



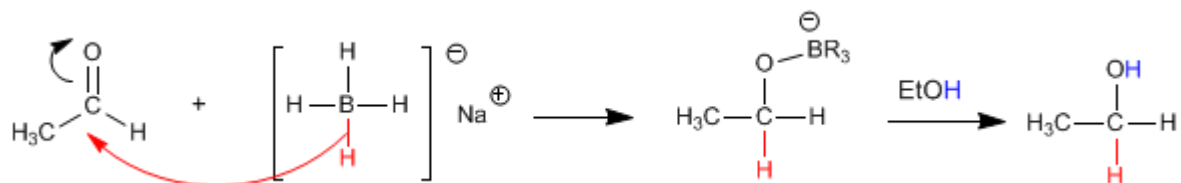
## Síntesis de Alcoholes por reducción de carbonilos

Tanto el borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) como el hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) reducen aldehídos y cetonas a alcoholes.

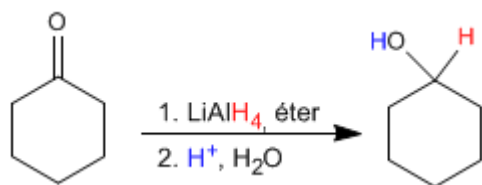


El etanal [1] se transforma por reducción con el borohidruro de sodio en etanol [2].

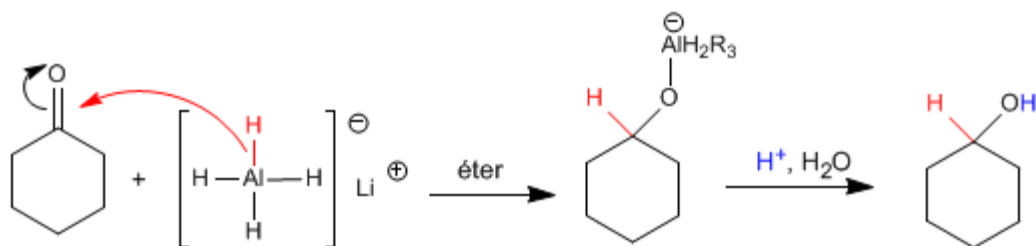
El mecanismo transcurre por ataque del hidruro procedente del reductor sobre el carbono carbonilo. En una segunda etapa el disolvente protona el oxígeno del alcóxido.



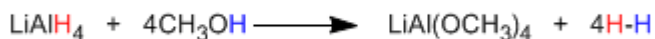
El hidruro de litio y aluminio trabaja en medio éter y transforma aldehídos y cetonas en alcoholes después de una etapa de hidrólisis ácida.



El mecanismo es análogo al del borohidruro de sodio.



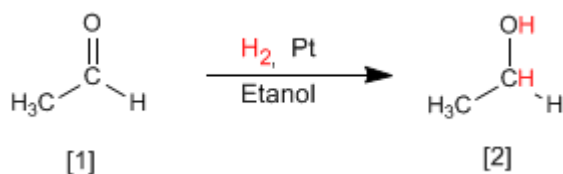
El reductor de litio y aluminio es más reactivo que el de boro, reacciona con el agua y los alcoholes desprendiendo hidrógeno. Por ello, debe disolverse en medios apróticos (éter).



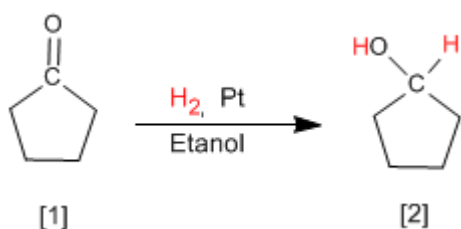
El reductor de boro, menos reactivo, descompone lentamente en medios próticos, lo que permite utilizarlo disuelto en etanol o agua.

## Síntesis de Alcoholes por hidrogenación de Carbonilos

Otro método para preparar alcoholes consiste en la reducción de aldehídos o cetonas a alcoholes. El método más simple es la hidrogenación del doble enlace carbono-oxígeno, utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de platino, paladio, níquel o rutenio.



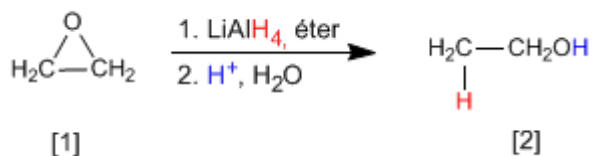
El etanal [1] se transforma por hidrogenación del doble enlace en etanol [2]



La ciclopentanona [1] se transforma por hidrogenación en ciclopentanol [2]

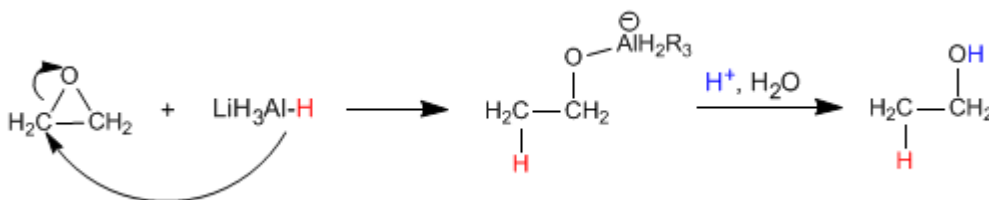
## Síntesis de Alcoholes a partir de Epóxidos

Los alcoholes se pueden obtener por apertura de epóxidos (oxaciclopropanos). Esta apertura se puede realizar empleando reactivos organometálicos o el reductor de litio y aluminio.



El oxaciclopropano [1] se transforma por reducción con hidruro de litio y aluminio en etanol [2].

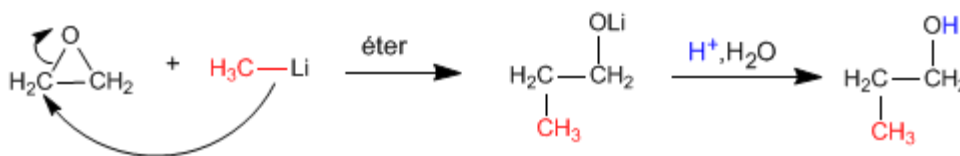
El mecanismo de la reacción comienza con el ataque del hidruro procedente del reductor sobre el carbono polarizado positivamente del epóxido, para terminar con la protonación del alcóxido.



Los reactivos de Grignard (organometálicos de magnesio) y los organolitícos reaccionan con oxaciclopropano para dar un alcohol primario.



El metillitio ataca al oxaciclopropano [1] para formar propan-1-ol [2].



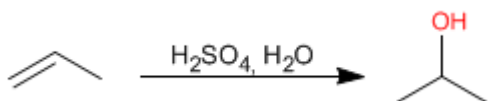


## Síntesis de Alcoholes por Hidratación de Alquenos

Un método de síntesis para alcoholes, ya estudiado en la sección de alquenos, consiste en hidratar el alqueno. La adición del -OH puede ser en el carbono más sustituido del alqueno (Markovnikov), o bien, en el carbono menos sustituido (antiMarkovnikov).

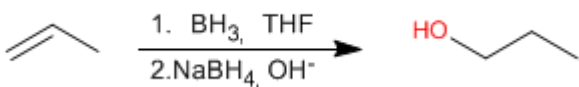
### Hidratación Markovnikov

En esta hidratación el grupo hidroxilo va al carbono con más sustituyentes. Se emplea como reactivo sulfúrico acuoso, o bien, acetato de mercurio en agua, seguido de reducción con borohidruro de sodio.



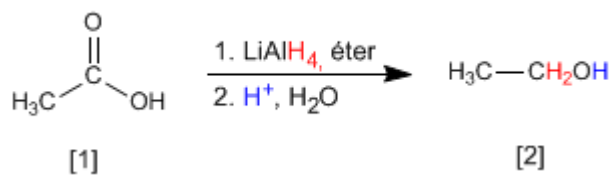
### Hidratación antiMarkovnikov

El grupo hidroxilo se adiciona al carbono menos sustituido. El reactivo empleado es borano en THF seguido de oxidación con agua oxigenada en medio básico (hidroboración)

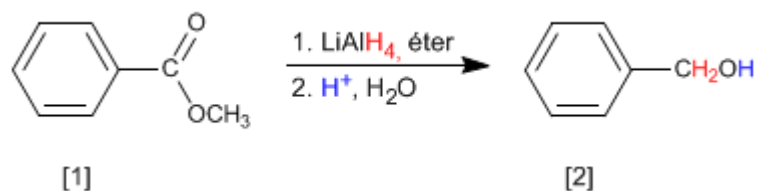


## Síntesis de alcoholes por reducción de ácidos y ésteres

Los ácidos carboxílicos y los ésteres se reducen a alcoholes con el hidruro de litio y aluminio.  
Reductores más suaves como el borohidruro de sodio son incapaces de reducir estos compuestos.



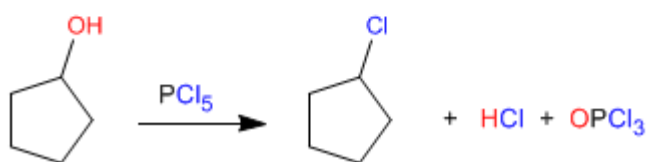
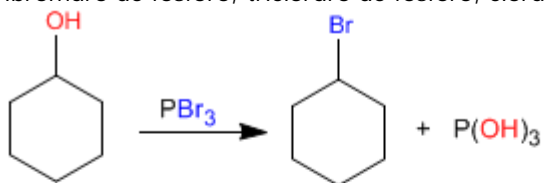
El ácido etanoico [1] se transforma por reducción con hidruro de litio y aluminio en etanol [2].



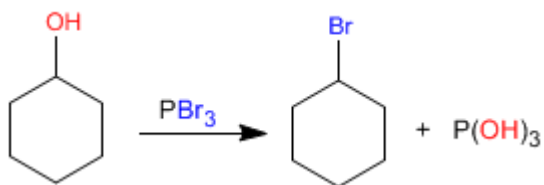
El benzoato de metilo [1] se transforma en alcohol bencílico [2] por reducción con hidruro de litio y aluminio.

## Síntesis de Haloalcanos a partir de Alcoholes

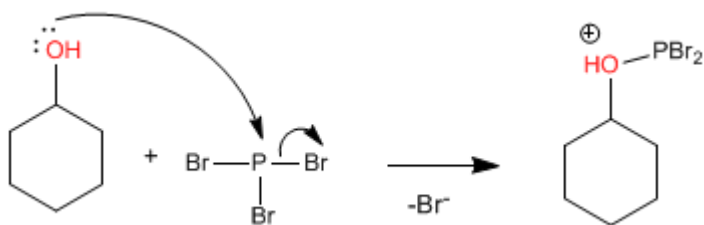
Los alcoholes primarios y secundarios pueden convertirse en haloalcanos con reactivos como: tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo y pentacloruro de fósforo.



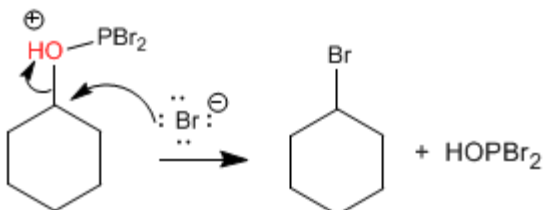
El mecanismo de estas reacciones es de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  y sólo los alcoholes primarios y secundarios reaccionan. Veamos el mecanismo de la primera reacción.



**Etapas 1.** Ataque del alcohol al tribromuro de fósforo



**Etapas 2.** Sustitución nucleófila bimolecular, actuando el bromuro como nucleófilo

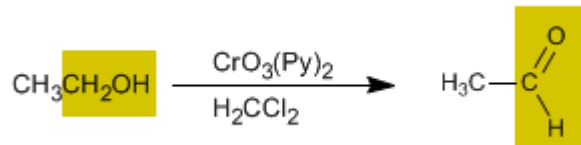


Todos los bromos del  $\text{PBr}_3$  son reactivos y el mecanismo se repite dos veces más.

## Oxidación de Alcoholes

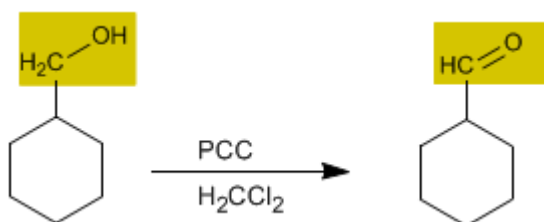
La oxidación de alcoholes forma compuestos carbonilos. Al oxidar alcoholes primarios se obtienen aldehídos, mientras que la oxidación de alcoholes secundarios forma cetonas.

### Oxidación de alcoholes primarios a aldehídos



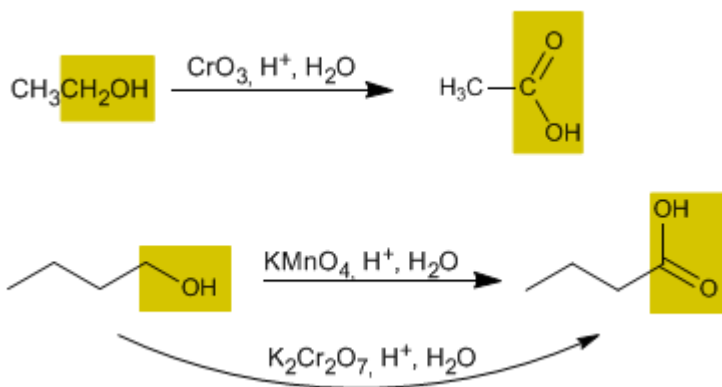
El trióxido de cromo con piridina en diclorometano permite aislar aldehídos con buen rendimiento a partir de alcoholes primarios.

Se conoce como PCC (clorocromato de piridinio) al trióxido de cromo con piridina y ácido clorhídrico en diclorometano. Este reactivo también convierte alcoholes primarios en aldehídos.



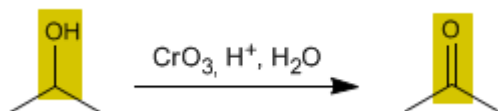
### Oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos

El trióxido de cromo en medio ácido acuoso (reactivo de Jones), el permanganato de potasio y el dicromato de potasio oxidan los alcoholes primarios a ácidos carboxílicos.



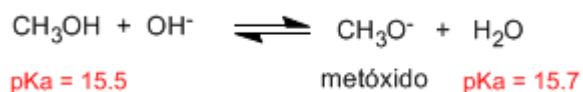
### Oxidación de alcoholes secundarios a cetonas

Los oxidantes convierten los alcoholes secundarios en cetonas. No es posible la sobreoxidación a ácido carboxílico.

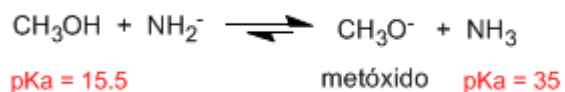


## Formación de Alcóxidos a partir de Alcoholes

Los alcóxidos son las bases de los alcoholes, se obtienen por reacción del alcohol con una base fuerte.

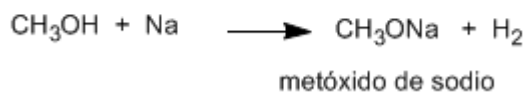
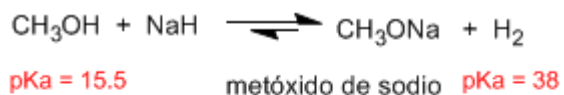


Los pKa de los ácidos conjugados son similares y el equilibrio no se encuentra desplazado. El ión hidróxido es una base demasiado débil para formar el alcóxido en cantidad importante.



El amiduro es una base muy fuerte y desplaza el equilibrio a la derecha, transformando el metanol en metóxido.

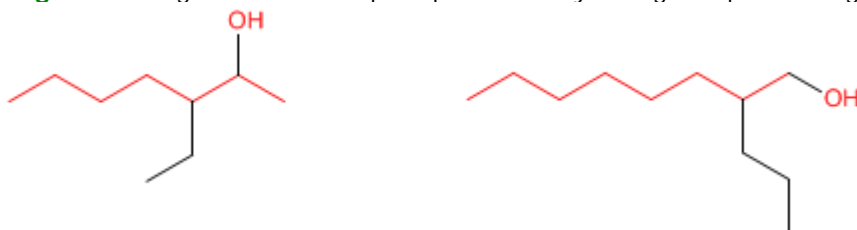
Otras bases fuertes que pueden ser usadas para formar alcóxidos son: hidruro de sodio, LDA, sodio metal.



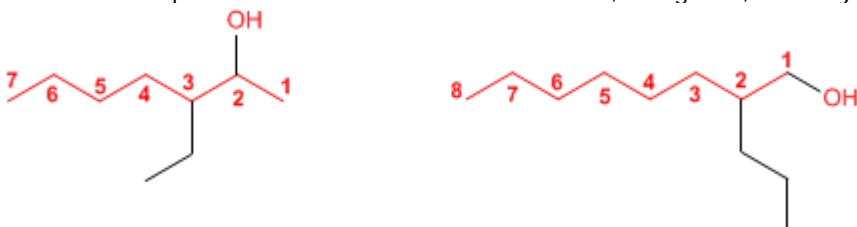
## PROBLEMAS NOMENCLATURA - ALCOHOLES

### Nomenclatura de Alcoholes - Reglas IUPAC

**Regla 1.** Se elige como cadena principal la de mayor longitud que contenga el grupo -OH.



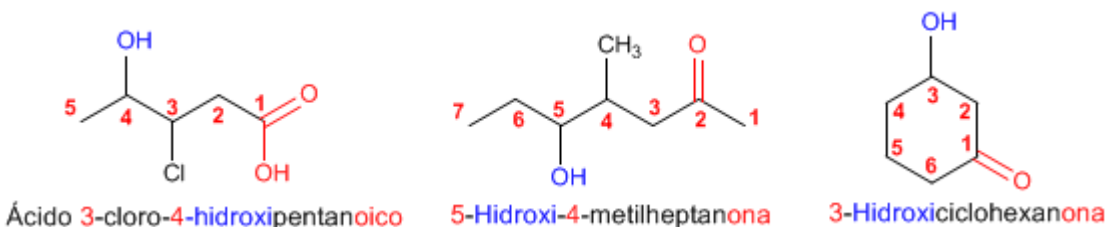
**Regla 2.** Se numera la cadena principal para que el grupo -OH tome el localizador más bajo. El grupo hidroxilo tiene preferencia sobre cadenas carbonadas, halógenos, dobles y triples enlaces.



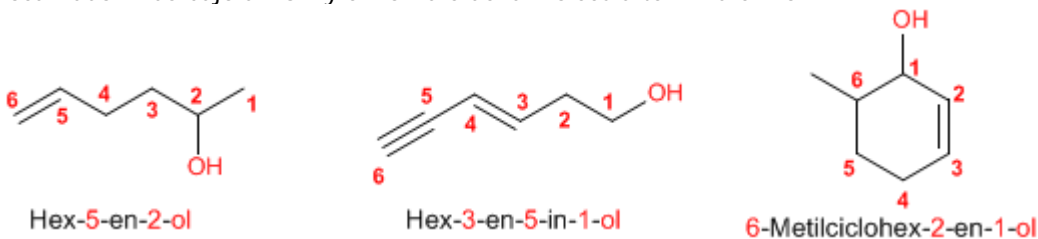
**Regla 3.** El nombre del alcohol se construye cambiando la terminación -o del alcano con igual número de carbonos por -ol



**Regla 4.** Cuando en la molécula hay grupos funcionales de mayor prioridad, el alcohol pasa a ser un mero sustituyente y se llama **hidroxi-**. Son prioritarios frente a los alcoholes: ácidos carboxílicos, anhídridos, ésteres, haluros de alcanoilo, amidas, nitrilos, aldehídos y cetonas.

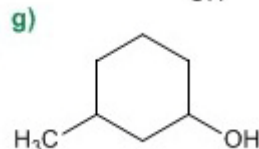
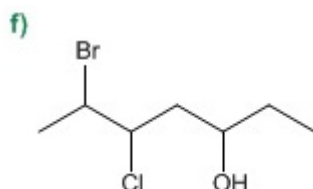
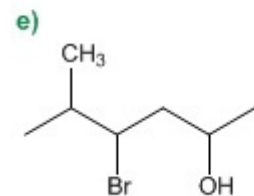
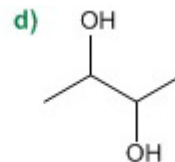
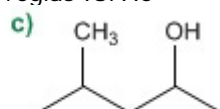
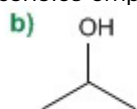
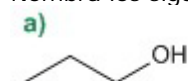


**Regla 5.** El grupo -OH es prioritario frente a los alquenos y alquinos. La numeración otorga el localizador más bajo al -OH y el nombre de la molécula termina en -ol.

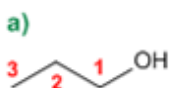


## Nomenclatura de Alcoholes - Problema 0.1

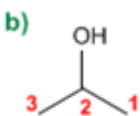
Nombra los siguientes alcoholes empleando reglas IUPAC



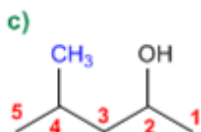
### Solución:



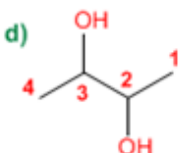
1. Cadena principal: la de mayor longitud que contenga el -OH (propano)
2. Numeración: otorga al -OH el localizador más bajo.
3. Sustituyentes: no
4. Nombre: Propan-1-ol



1. Cadena principal: la de mayor longitud que contenga el -OH (propano)
2. Numeración: indiferente.
3. Sustituyentes: no
4. Nombre: Propan-2-ol



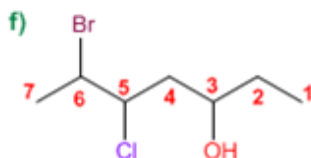
1. Cadena principal: la de mayor longitud que contenga el -OH (pentano)
2. Numeración: otorga al -OH el localizador más bajo (-OH preferente sobre cadenas)
3. Sustituyentes: metilo en 4
4. Nombre: 4-Metilpentan-2-ol



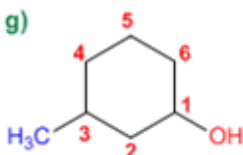
1. Cadena principal: mayor longitud (butano)
2. Numeración: comienza en uno de los extremos.
3. Sustituyentes: no
4. Nombre: Butano-2,3-diol



1. Cadena principal: mayor longitud (hexano)
2. Numeración: comienza en el extremo derecho, para otorgar al -OH el localizador más bajo.
3. Sustituyentes: bromo en posición 4 y metilo en 5.
4. Nombre: 4-Bromo-5-metilhexan-2-ol



1. Cadena principal: mayor longitud (heptano)
2. Numeración: comienza en extremo que otorga el localizador más bajo al -OH.
3. Sustituyentes: bromo en 6 y cloro en 5.
4. Nombre: 6-Bromo-5-cloroheptan-3-ol



1. Cadena principal: ciclo de seis miembros (ciclohexano)
2. Numeración: comienza en el carbono del -OH.
3. Sustituyentes: metilo en 3.
4. Nombre: 3-Metilciclohexanol

1. Cuando en una molécula hay más de un grupo -OH se pueden emplear los prefijos de cantidad di, tri, tetra, penta, hexa,..... La numeración debe otorgar los menores localizadores a los -OH.

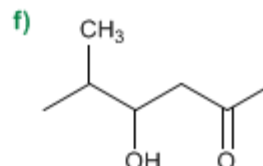
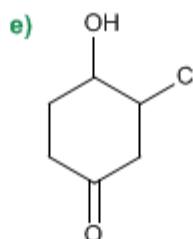
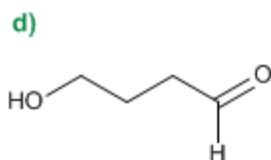
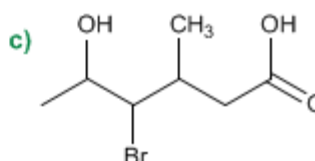
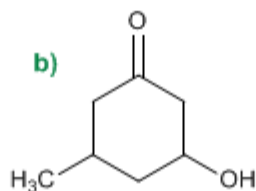
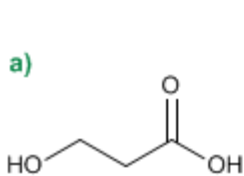
2. El nombre del alcohol se construye comenzando por los sustituyentes, precedidos por sus respectivos localizadores, terminando en el nombre de la cadena principal. La terminación -o del alcano correspondiente se sustituye por -ol.

3. En el caso de alcoholes cíclicos no es necesario indicar la posición del grupo hidroxilo, puesto que siempre toma localizador 1.

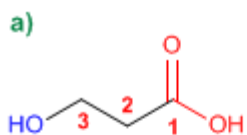


## Nomenclatura de Alcoholes - Problema 0.2

Nombra los siguientes moléculas, en las que el alcohol actúa como sustituyente.



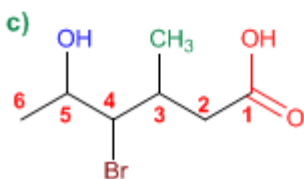
Solución



1. Cadena principal: más larga que contenga el grupo funcional (propano)
2. Grupo funcional: ácido carboxílico
3. Numeración: localizador más bajo al grupo ácido
4. Sustituyentes: grupo **hidroxi** en 3.
5. Nombre: **Acido 3-hidroxi**propanoico



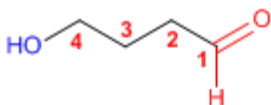
1. Cadena principal: ciclo de seis miembros (ciclohexano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: localizador más bajo al grupo carbonilo
4. Sustituyentes: grupo **hidroxi** en 3 y **metilo** en 4.
5. Nombre: **2-Hidroxi-5-metilciclohexanona**



1. Cadena principal: más larga que contenga el grupo funcional (hexano)
2. Grupo funcional: ácido carboxílico
3. Numeración: asigna el localizador más bajo al grupo ácido.
4. Sustituyentes: **bromo** en 4, grupo **hidroxi** en 5 y **metilo** en 3
5. Nombre: **Acido 4-bromo-6-hidroxi-3-metilhexanoico**

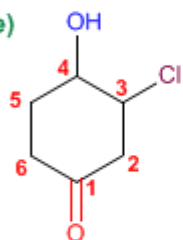
Los ácidos carboxílicos y las cetonas son prioritarios sobre los alcoholes.  
El alcohol pasa a ser un sustituyente más de la molécula, ordenándose alfabéticamente con el resto de sustituyentes.

d)



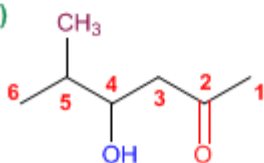
1. Cadena principal: más larga que contenga el grupo funcional (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: localizador más bajo al grupo carbonilo
4. Sustituyentes: grupo **hidroxi** en 4.
5. Nombre: **4-Hidroxibutanal**

e)



1. Cadena principal: ciclo de seis miembros
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: localizador más bajo al carbonilo
4. Sustituyentes: **cloro** en 3 e **hidroxi** en 4.
5. Nombre: **3-Cloro-4-hidroxiciclohexanona**

f)



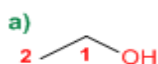
1. Cadena principal: más larga que contenga el grupo funcional (propano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: localizador más bajo al grupo carbonilo
4. Sustituyentes: grupo **hidroxi** en 4 y **metilo** en 5.
5. Nombre: **3-Hidroxi-4-metilhexan-2-ona**

## Nomenclatura de Alcoholes - Problema 0.3

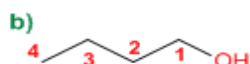
Dibujar la estructura de los siguientes alcoholes:

- |                          |                                   |
|--------------------------|-----------------------------------|
| a) Etanol                | i) Ciclopent-2-enol               |
| b) Butanol               | j) 2,3-Dimetilciclohexanol        |
| c) 2-Metilpropan-1-ol    | k) Octa-3,5-dien-2-ol             |
| d) 2-Metilbutan-2-ol     | l) Hex-4-en-1-in-3-ol             |
| e) 3-Metilbutan-2-ol     | m) 2-Bromohept-2-en-1,4-diol      |
| f) 3-Metilbutan-1-ol     | n) 2-Fenil-5-metilheptan-2-ol     |
| g) 2,3-Pentanodiol       | o) Alcohol bencílico              |
| h) 2-Etil-pent-3-en-1-ol | p) 1,2,3-Propanotriol (glicerina) |

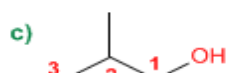
### Solución:



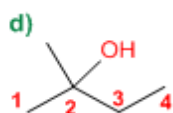
Etanol



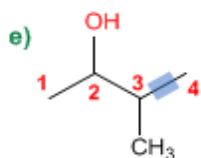
Butanol



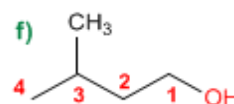
2-Metilpropan-1-ol



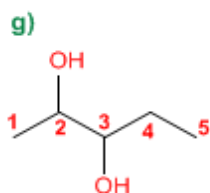
2-Metilbutan-2-ol



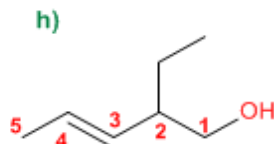
3-Metilbutan-2-ol



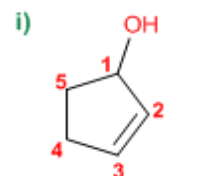
3-Metilbutan-1-ol



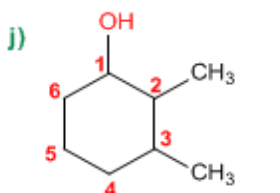
2,3-Pentanodiol



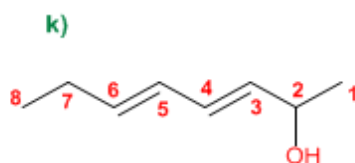
2-Etil-pent-3-en-1-ol



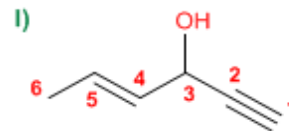
Ciclopent-2-enol



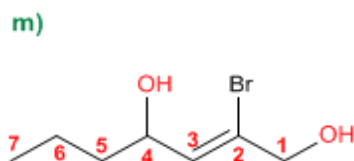
2,3-Dimetilciclohexanol



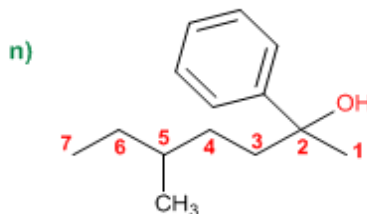
Octa-3,5-dien-2-ol



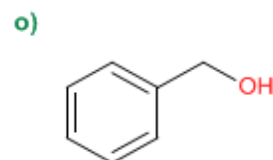
Hex-4-en-1-in-3-ol



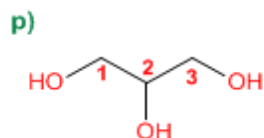
2-Bromohept-2-en-1,4-diol



2-Fenil-5-metilheptan-2-ol



Alcohol bencílico

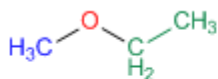


1,2,3-Propanotriol (glicerina)

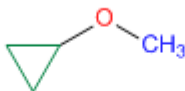
## TEORÍA DE ÉTERES

### Nomenclatura de éteres - epóxidos

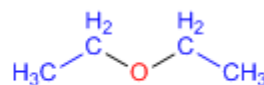
La nomenclatura de los éteres consiste en nombrar alfabéticamente los dos grupos alquilo que parten del oxígeno, terminando el nombre en éter. Veamos algunos ejemplos:



Etil metil éter

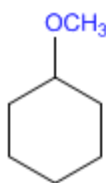


Ciclopropil metil éter

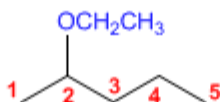


Dietil éter

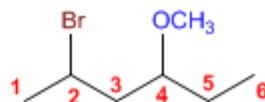
También se pueden nombrar los éteres como grupos alcoxi.



Metóxiciclohexano



2-Etoxi pentano

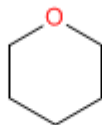


2-Bromo-4-metoxihexano

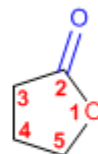
Los éteres cíclicos se forman sustituyendo  $-CH_2-$  del ciclo por  $-O-$ . Este cambio se indica con el prefijo **oxa-**.



Oxaciclopropano



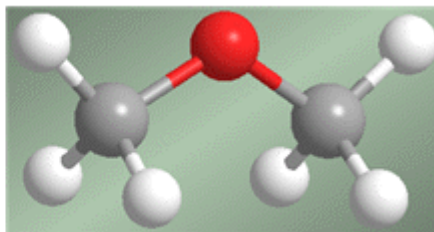
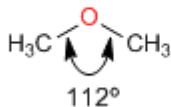
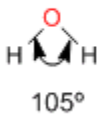
Oxaciclohexano



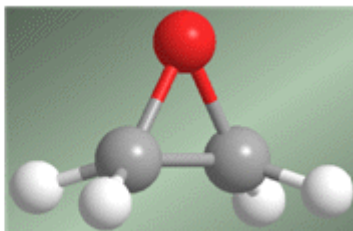
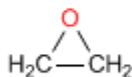
2-oxo-oxaciclopentano

## Estructura y enlace en éteres y epóxidos

Los éteres son moléculas de estructura similar al agua y alcoholes. El ángulo entre los enlaces C-O-C es mayor que en el agua debido a las repulsiones estéricas entre grupos voluminosos.

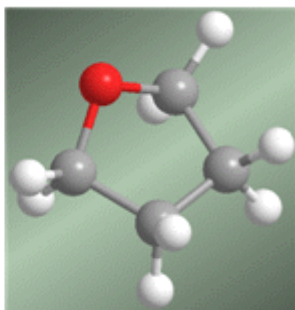
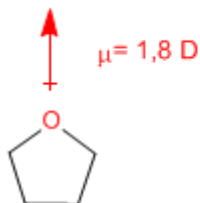


En el caso de los epóxidos la característica más relevante es la tensión del anillo, debida a ángulos de enlace muy distantes a los  $109^\circ$ .



El enlace C-O-C presenta un ángulo de  $61^\circ$ .

Los éteres son moléculas muy polares. Así, el Dietil éter presenta un momento dipolar de 1,2 D. Este momento dipolar es aún más importante en éteres cíclicos (oxaciclopropano, tetrahidrofurano) que presentan momentos dipolares sobre 1,8 D, similares al agua.



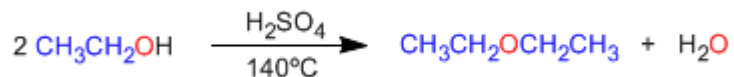
\_\_\_\_\_



## Síntesis de éteres por condensación de alcoholes

### 1. Éteres a partir de alcoholes primarios

Los éteres simétricos pueden prepararse por condensación de alcoholes. La reacción se realiza bajo calefacción (140°C) y con catálisis ácida. Así, dos moléculas de etanol condensan para formar dietil éter.

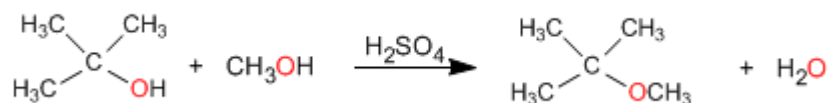


El mecanismo de la reacción transcurre en las siguientes etapas:



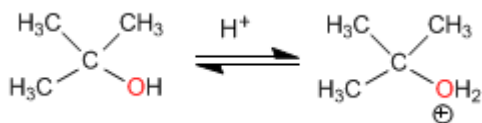
### 2. Uno de los alcoholes es secundario o terciario

En este caso la reacción transcurre en condiciones más suaves, a través de mecanismos SN1.

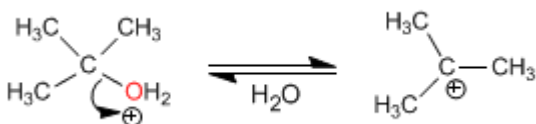


El mecanismo transcurre con formación de un carbocatión terciario de gran estabilidad

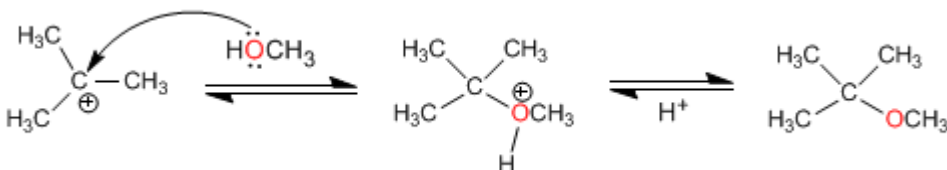
#### Etapas 1. Protonación del alcohol terciario



#### Etapas 2. Formación del carbocatión por pérdida de agua

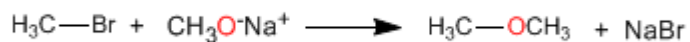


#### Etapas 3. Ataque nucleófilo del metanol



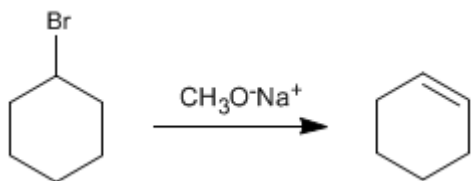
## Síntesis de Williamson de los éteres

La reacción entre un haloalcano primario y un alcóxido (o bien alcohol en medio básico) es el método más importante para preparar éteres. Esta reacción es conocida como síntesis de Williamson.

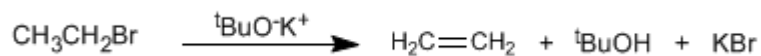


Esta reacción transcurre a través del mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

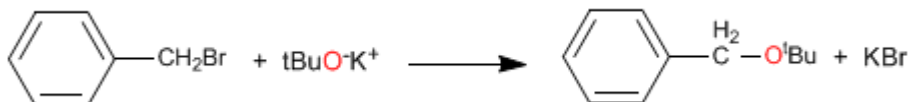
La importante basicidad de los alcóxidos produce reacciones de eliminación con sustratos secundarios y terciarios, formando alquenos en lugar de éteres.



Otra situación en la que Williamson no rinde éteres, es en el caso de emplear alcóxidos impedidos, como *tert*-butóxido de potasio. Debido a su gran tamaño el *tert*-butóxido elimina incluso con sustratos primarios.



Con haloalcanos primarios y sobre todo con haloalcanos que carecen de hidrógenos β el rendimiento de Williamson es muy bueno.

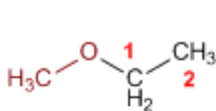




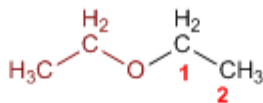
## PROBLEMAS NOMENCLATURA - ÉTERES

### Nomenclatura de Éteres - Reglas IUPAC

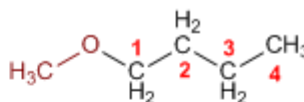
**Regla 1.** Los éteres pueden nombrarse como alcoxi derivados de alcanos (nomenclatura IUPAC sustitutiva). Se toma como cadena principal la de mayor longitud y se nombra el alcóxido como un sustituyente.



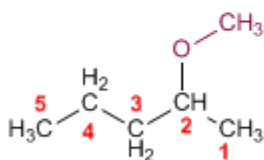
Metoxietano



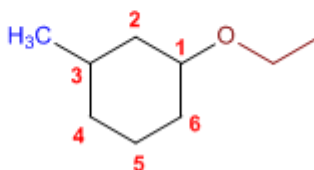
Etoxietano



1-Metoxibutano

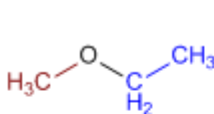


2-Metoxipentano

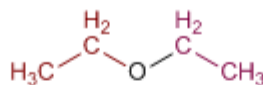


1-Etoxi-3-metilciclohexano

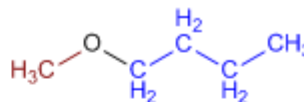
**Regla 2.** La nomenclatura funcional (IUPAC) nombra los éteres como derivados de dos grupos alquilo, ordenados alfabéticamente, terminando el nombre en la palabra éter.



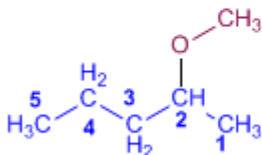
Etil metil éter



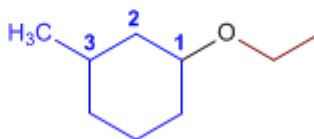
Dietil éter



Butil metil éter



Metil pent-2-il éter



Etil 3-metilciclohexil éter

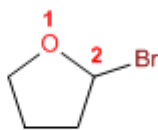
**Regla 3.** Los éteres cíclicos se forman sustituyendo un -CH<sub>2</sub>- por -O- en un ciclo. La numeración comienza en el oxígeno y se nombran con el prefijo oxa- seguido del nombre del ciclo.



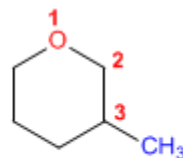
Oxaciclopropano



Oxaciclobutano



2-Bromooxaciclopentano

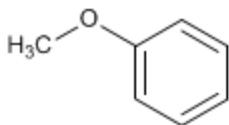


3-Metiloxaciclohexano

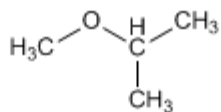
## Nomenclatura de Éteres - Problema 0.1

Nombra los siguientes éteres:

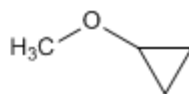
a)



b)



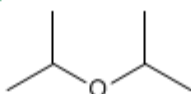
c)



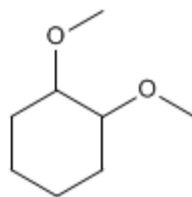
d)



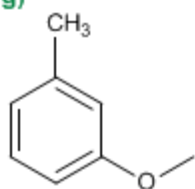
e)



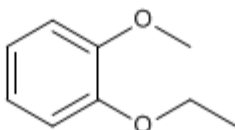
f)



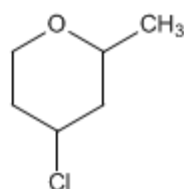
g)



h)

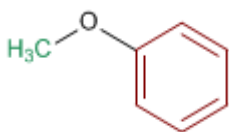


i)



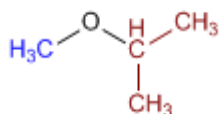
**Solución:**

a)



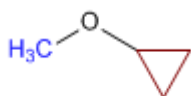
1. Sustituyentes: **fenil** y **metil**
2. Nombre: **Fenil metil** éter

b)



1. Sustituyentes: **isopropil** y **metil**
2. Nombre: **Isopropil metil** éter

c)



1. Sustituyentes: **ciclopropil** y **metil**
2. Nombre: **Ciclopropil metil** éter

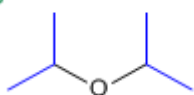
El nombre de los éteres se construye terminando en la palabra éter el nombre de las cadenas que parten del oxígeno. Estas cadenas se nombran como sustituyentes y se ordenan alfabéticamente. Obsérvese el espacio de separación entre las palabras.

d)



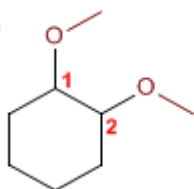
1. Sustituyentes: **etilo** y **propilo**
2. Nombre: **Etil propil** éter

e)



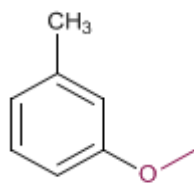
1. Sustituyentes: **isopropilos**
2. Nombre: **Diisopropil** éter

f)



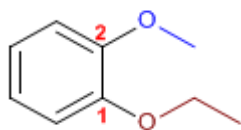
1. Cadena principal: ciclo de seis miembros (ciclohexano)
2. Numeración: otorga localizadores más bajos a sustituyentes
3. Sustituyentes: **metoxidos** en 1,2
4. Nombre: **1,2-Dimetoxiciclohexano**

g)



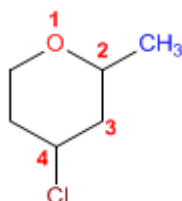
1. Cadena principal: Tolueno
2. Numeración: metilo y metóxido en meta.
3. Sustituyentes: **metoxido**
4. Nombre: **m-Metoxitolueno**

h)



1. Cadena principal: Benceno
2. Numeración: Comienza en el etoxi (antes alfabéticamente)
3. Sustituyentes: **etoxido** en 1 y **metoxido** en 2. (posición meta)
4. Nombre: **m-Etoximetoxibenceno**

i)



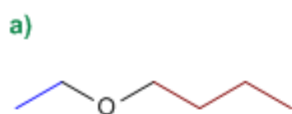
1. Cadena principal: ciclo de 6 miembros (oxaciclohexano)
2. Numeración: comienza en el oxígeno, prosigue a la derecha para otorgar a los sustituyentes los menores localizadores.
3. Sustituyentes: **cloro** y **metilo**
4. Nombre: **4-Cloro-2-metiloxaciclohexano**

## Nomenclatura de Éteres - Problema 0.2

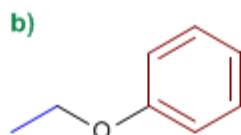
Dibuja las estructuras de los siguientes éteres:

- |                          |                                  |
|--------------------------|----------------------------------|
| a) Butil etil éter       | k) 2-Clorofenil fenil éter       |
| b) Etil fenil éter       | l) tert-butil isopropil éter     |
| c) Difenil éter          | m) 2-Metoxi-3-fenilbutan-1-ol    |
| d) Divinil éter          | n) Dietil éter                   |
| e) Isopropoxibutano      | o) m-Etoxifenol                  |
| f) Bencil fenil éter     | p) 2,3-Dimetiloxaciclopropano    |
| g) Metoxiciclohexano     | q) 3-Metoxioxaciclohexano        |
| h) 4-Metoxipent-2-eno    | r) 2-Etil-3-metiloxaciclopentano |
| i) 4-Etoxibut-1-ino      | s) Ciclohexil ciclopropil éter   |
| j) Ciclohexil fenil éter | t) 2-Metoxipentano               |

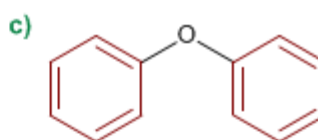
### Solución



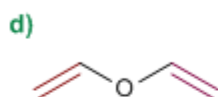
Butil etil éter



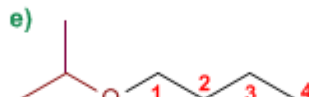
Etil fenil éter



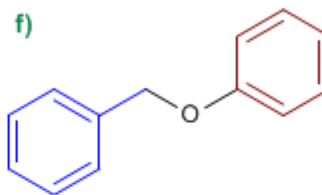
Difenil éter



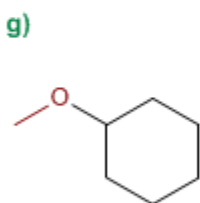
Divinil éter



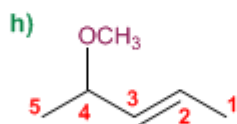
1-Isopropoxibutano



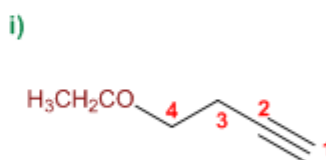
Bencil fenil éter



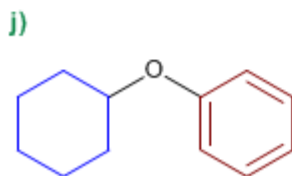
Metoxiciclohexano



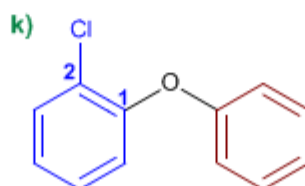
4-Metoxipent-2-eno



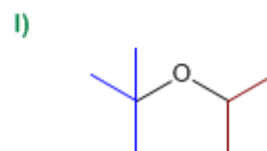
4-Etoxibut-1-ino



Ciclohexil fenil éter

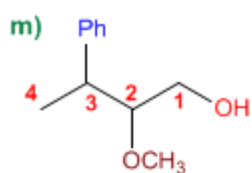


2-Clorofenil fenil éter

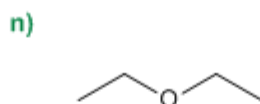


tert-butil isopropil éter

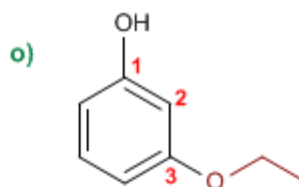
Los grupos alcóxido (metóxido, etóxido....) se ordenan alfabéticamente con los demás sustituyentes de la molécula y no tienen ninguna preferencia sobre ellos



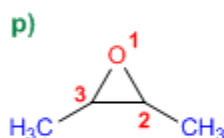
2-Metoxi-3-fenilbutan-1-ol



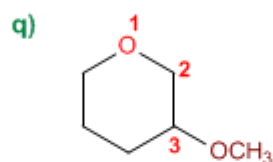
Dietil éter



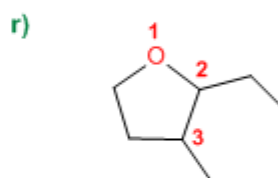
*m*-Etoxifenol



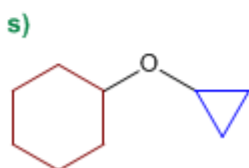
2,3-Dimetiloxa**c**iclopropano



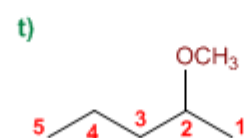
3-Metoxio**x**a**c**iclohexano



2-Etil-3-metil**o**x**a**ciclopentano



Ciclohexil **c**iclo**p**ro**p**il éter

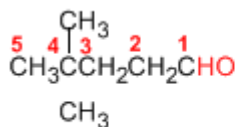


2-Metoxipentano

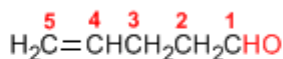
## Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas

Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación **-ano** del alcano correspondiente por **-al**. No es necesario especificar la posición del grupo aldehído, puesto que ocupa el extremo de la cadena (localizador 1).

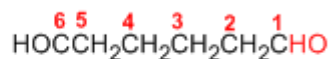
Cuando la cadena contiene dos funciones aldehído se emplea el sufijo **-dial**.



4,4-Dimetilpentanal

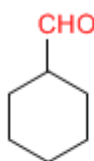


Hex-4-enal

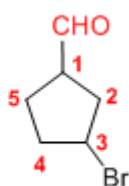


Pentanodial

El grupo **-CHO** unido a un ciclo se llama **-carbaldehído**. La numeración del ciclo se realiza dando localizador 1 al carbono del ciclo que contiene el grupo aldehído.



Ciclohexanocarbaldehído

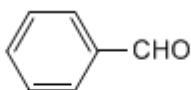


3-Bromociclopentanocarbaldehído

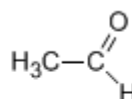
Algunos nombres comunes de aldehídos aceptados por la IUPAC son:



Formaldehído  
(Metanal)

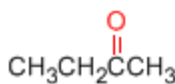


Benzaldehído  
(Bencenocarbaldehído)

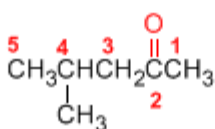


Acetaldehído  
(Etanal)

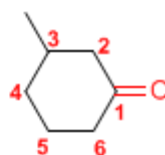
Las cetonas se nombran sustituyendo la terminación **-ano** del alcano con igual longitud de cadena por **-ona**. Se toma como cadena principal la de mayor longitud que contiene el grupo carbonilo y se numera para que éste tome el localizador más bajo.



Butanona

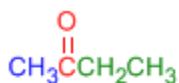


4-Metil-2-pentanona

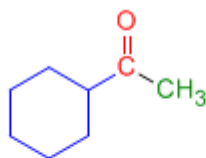


3-Metilciclohexanona

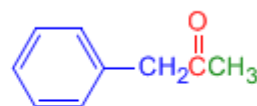
Existe un segundo tipo de nomenclatura para las cetonas, que consiste en nombrar las cadenas como sustituyentes, ordenándolas alfabéticamente y terminando el nombre con la palabra **cetona**.



Etil metil cetona



Ciclohexil metil cetona



Fenil metil cetona

[Siguiete >](#)

[\[Volver\]](#)

## Charles Friedel (1832 - 1899)



**Origen:** Químico frances..

**Lugar de nacimiento:** Estrasburgo.

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

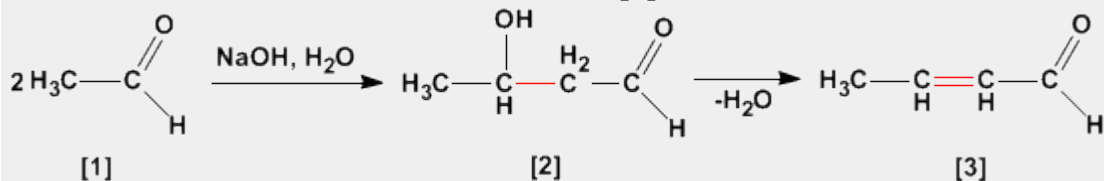
**Docencia:** Profesor en la Universidad de la Sorbona.

**Investigación:** Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.

**Premio Nobel:**

## Aldólica (Condensación)

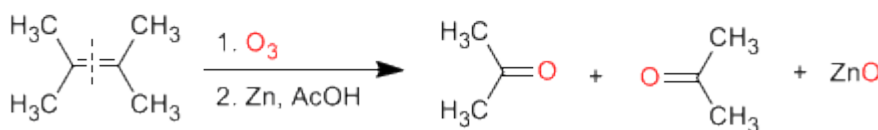
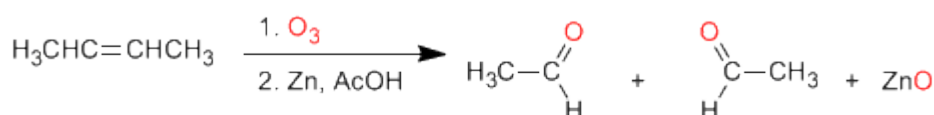
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



## Preparación de aldehídos y cetonas

Los aldehídos y cetonas pueden ser preparados por oxidación de alcoholes, ozonólisis de alquenos, hidratación de alquinos y acilación de Friedel-Crafts como métodos de mayor importancia.

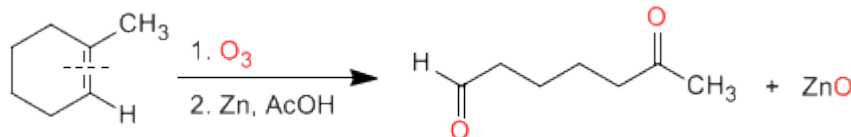
a) **Ozonólisis de alquenos:** Los alquenos rompen con ozono formando aldehídos y/o cetonas. Si el alqueno tiene hidrógenos vinílicos da aldehídos. Si tiene dos cadenas carbonadas forma cetonas.



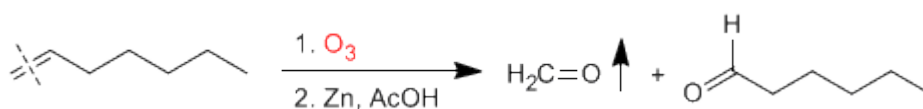
### Ozonólisis

Los alquenos simétricos y terminales permiten la preparación de carbonilos mediante ozonólisis

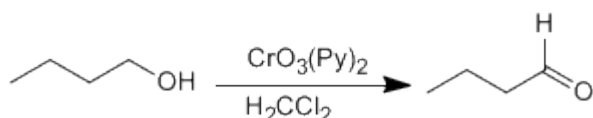
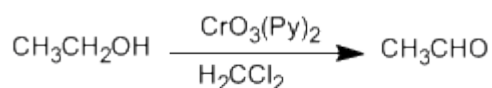
La ozonólisis de alquenos cíclicos produce compuestos dicarbonílicos:



Los alquenos terminales rompen formando metanal, que separa fácilmente de la mezcla por su bajo punto de ebullición.

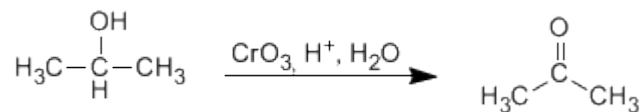


b) **Oxidación de alcoholes:** Los alcoholes primarios y secundarios se oxidan para dar aldehídos y cetonas respectivamente. Deben tomarse precauciones en la oxidación de alcoholes primarios, puesto que sobreoxidan a ácidos carboxílicos en presencia de oxidantes que contengan agua. En estos caso debe trabajarse con reactivos anhidros, como el clorocromato de piridino en diclorometano (PCC), a temperatura ambiente.

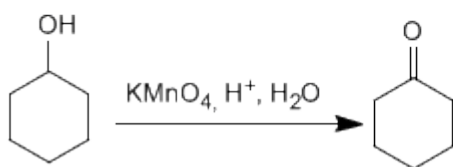
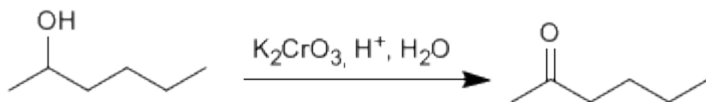




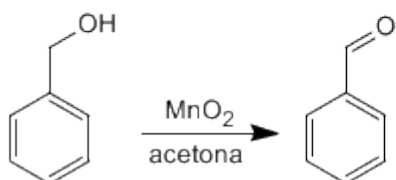
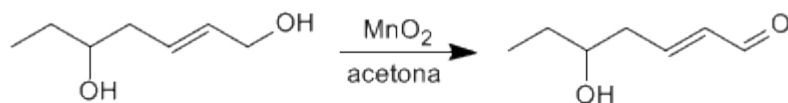
Los alcoholes secundarios dan cetonas por oxidación. Se emplean como oxidantes permanganato, dicromato, trióxido de cromo.



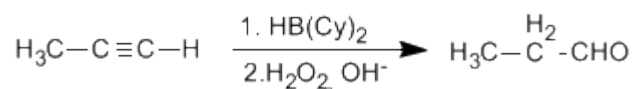
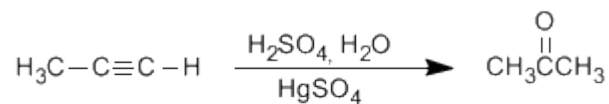
La oxidación supone la pérdida de dos hidrógenos del alcohol. Los alcoholes terciarios no pueden oxidar puesto que carecen de hidrógeno sobre el carbono.



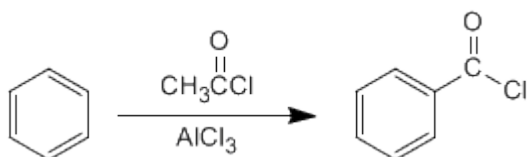
Los alcoholes alílicos y bencílicos se transforman en aldehídos o cetonas por oxidación con dióxido de manganeso en acetona. Esta reacción tiene una elevada selectividad y no oxida alcoholes que no se encuentren en dichas posiciones.



c) **Hidratación de alquinos:** Los alquinos se pueden hidratar Markovnikov, formando cetonas, o bien antiMarkovnikov, para formar aldehídos.



d) **Acilación de Friedel-Crafts:** La introducción de grupos acilo en el benceno permite la preparación de cetonas con cadenas aromáticas.



### Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

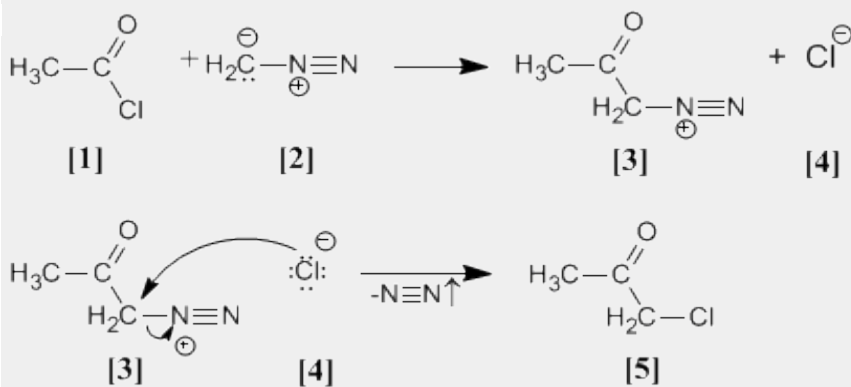
**Docencia:** profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.

**Investigación:** En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de  $\alpha$ -dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

### Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo [1] se trata con diazometano [2] rindiendo la sal de diazonio [3]. El cloruro [4] producido reacciona con la sal de diazonio para dar la  $\alpha$ -clorocetona [5].

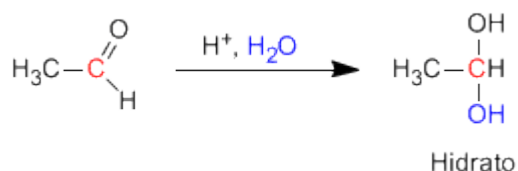


#### Síntesis de Arndt Eistert

Esta reacción permite transformar haluros de alcanoilo en cetonas halogenadas en su posición alfa.

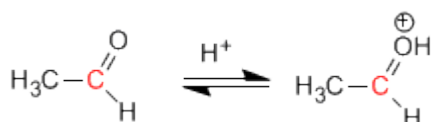
## Formación de Hidratos

Los aldehídos y cetonas reaccionan en medio ácido acuoso para formar hidratos. El mecanismo consta de tres etapas. La primera y más rápida consiste en la protonación del oxígeno carbonílico. Esta protonación produce un aumento de la polaridad sobre el carbono y favorece el ataque del nucleófilo. En la segunda etapa el agua ataca al carbono carbonilo, es la etapa lenta del mecanismo. En la tercera etapa se produce la desprotonación del oxígeno formándose el hidrato final.

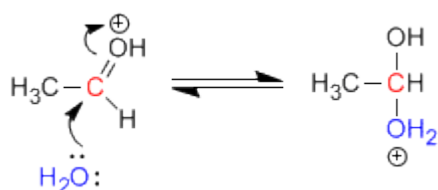


### Mecanismo de la reacción

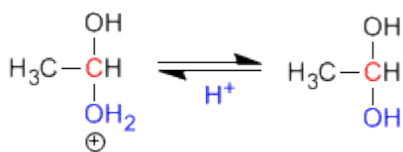
Etapa 1. Protonación del oxígeno carbonílico.



Etapa 2. Ataque nucleófilo del agua al carbonilo protonado.



Etapa 3. Desprotonación del hidrato





**Origen:** Químico estadounidense.

**Lugar de nacimiento:** Budapest

**Formación:** Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949

**Docencia:** Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.

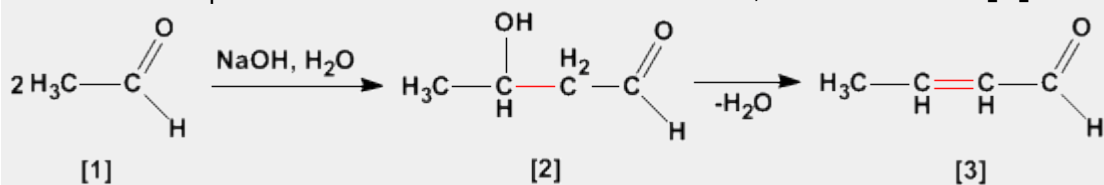
**Industria:** Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario

**Investigación:** Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.

**Premio Nobel:** En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

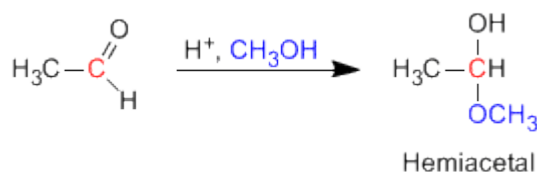
### Aldólica (Condensación)

La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.



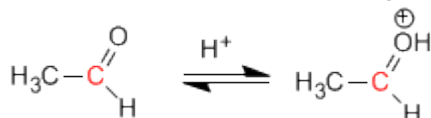
## Formación de Hemiacetales

Los hemiacetales se forman por reacción de un equivalente de alcohol con el grupo carbonilo de un aldehído o cetona. Esta reacción se cataliza con ácido y es equivalente a la formación de hidratos.

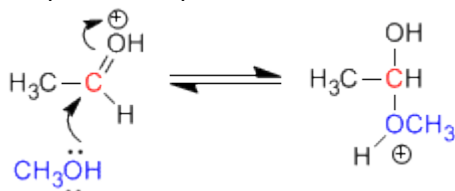


### Mecanismo de la reacción:

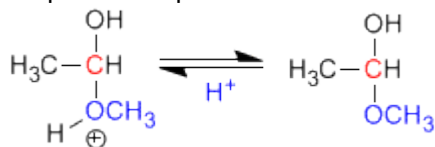
Eta 1. Protonación del oxígeno carbonílico.



Eta 2. Ataque nucleófilo del metanol al carbonilo protonado.



Eta 3. Desprotonación del hemiacetal



## Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

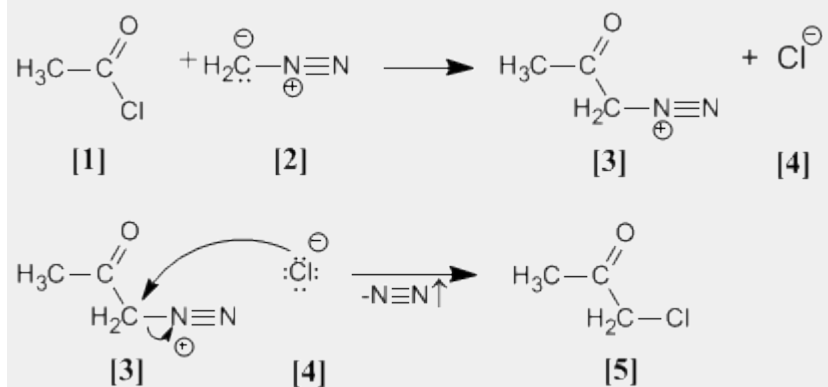
**Docencia:** profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.

**Investigación:** En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de  $\alpha$ -dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

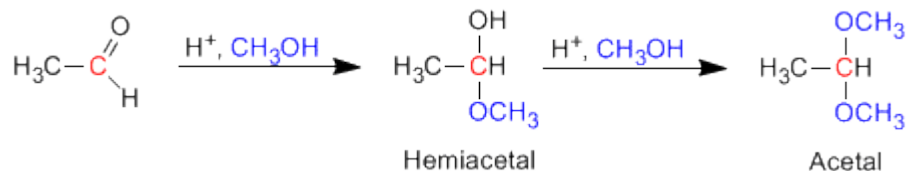
### Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la  $\alpha$ -clorocetona **[5]**.



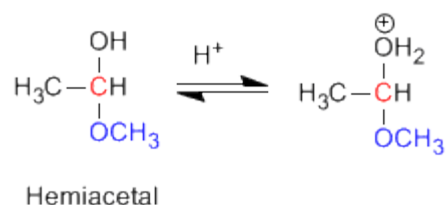
## Formación de Acetales

Los aldehídos y cetonas reaccionan con alcoholes bajo condiciones de catálisis ácida, formando en una primera etapa hemiacetales, que posteriormene evolucionan por reacción con un segundo equivalente de alcohol a acetales.

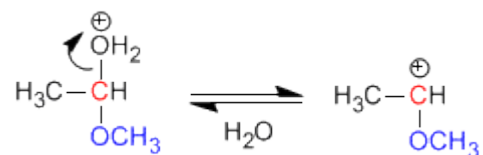


### Mecanismo para la formación de acetales

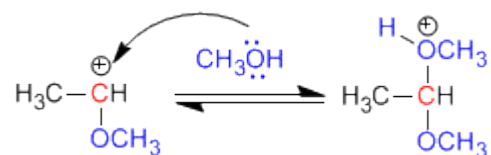
Etapa 1. Protonación del grupo hidroxilo



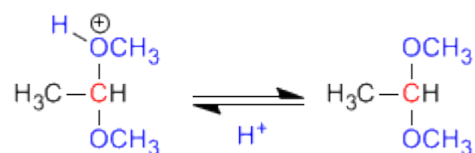
Etapa 2. Pérdida de agua.



Etapa 3. Ataque del alcohol al carbocatión



Etapa 4. Desprotonación del acetal



### Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

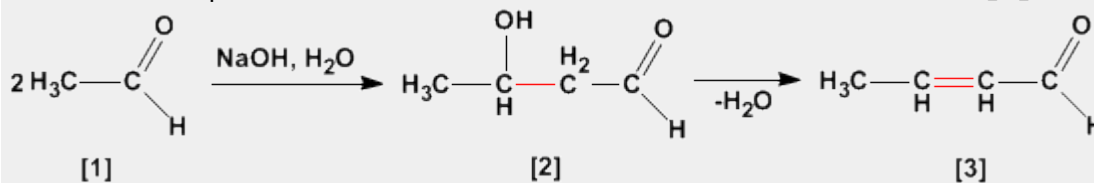
**Docencia:** profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.

**Investigación:** En 1906 descubrió el anhídrido malónico. Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de  $\alpha$ -dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

### Aldólica (Condensación)

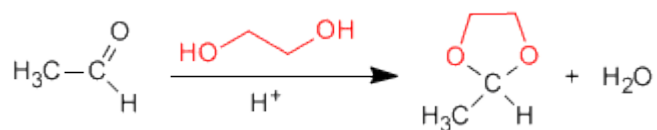
La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas **[1]** que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) **[2]**. El 3-hidroxialdehído **[2]** bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado **[3]**.





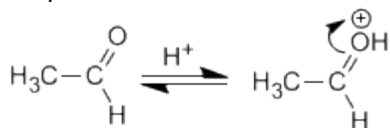
## Formación de acetales cíclicos

Los 1,2- y 1,3-dioles reaccionan con aldehídos y cetonas formando acetales cíclicos. Los equilibrios se desplazan hacia el producto final eliminando el agua formada por destilación azeotrópica con benceno o tolueno.

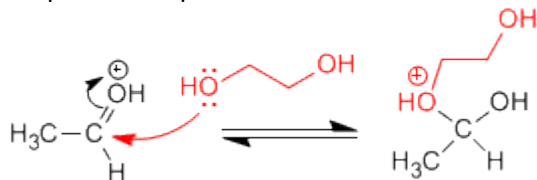


### Mecanismo para la formación de acetales cíclicos:

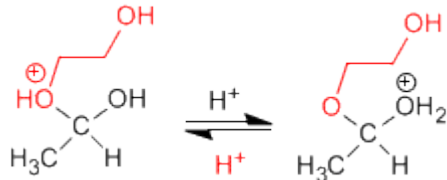
Etapa 1. Protonación del carbonilo



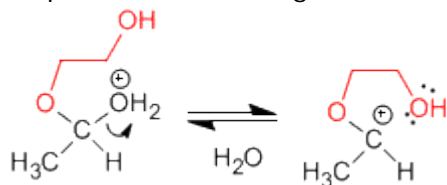
Etapa 2. Ataque nucleófilo del diol al carbonilo.



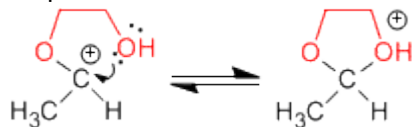
Etapa 3. Equilibrio ácido base entre el éter y el alcohol



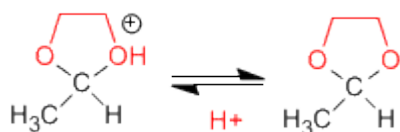
Etapa 4. Pérdida de agua



Etapa 5. Ciclación



Etapa 6. Desprotonación del acetal cíclico



### Kurt Alder (1902 - 1958)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.

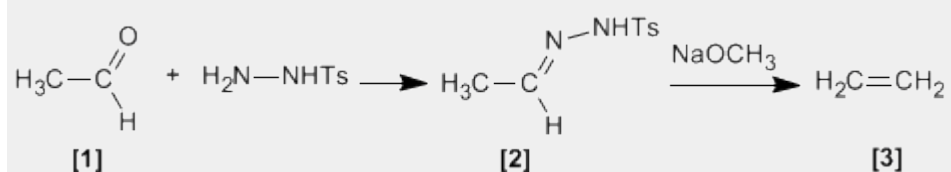
**Docencia:** Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.

**Investigación:** Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.

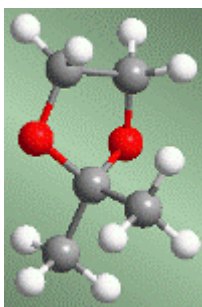
**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

### Bamford Stevens (Reacción)

Tosilhidrazonas [2] de aldehídos o cetonas alifáticos [1] reaccionan con bases fuertes para dar alquenos [3].

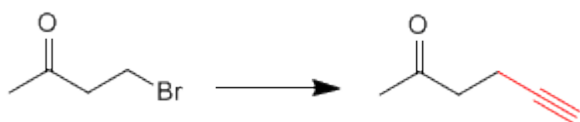


## Acetales como grupos protectores

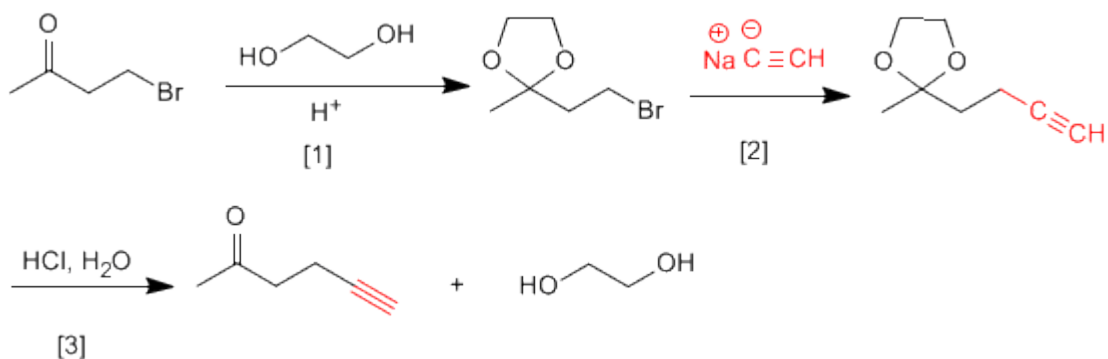


Los acetales pueden emplearse, por su estabilidad, como grupos protectores del carbonilo. El acetal es un éter, muy estable en medios básicos, aunque rompe en presencia de medios ácidos. En muchos procesos de síntesis el grupo carbonilo es incompatible con el reactivo utilizado. En estos casos debe protegerse para evitar que reaccione. La inestabilidad del acetal en medio ácido puede emplearse para desproteger el carbonilo.

Veamos algunos ejemplos:



Esta transformación requiere una sustitución, empleando como nucleófilo un acetiluro de sodio. El nucleófilo puede atacar también al grupo carbonilo, para evitarlo vamos a protegerlo.

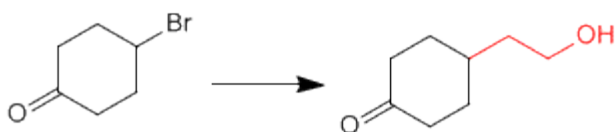


[1] Protección de la cetona.

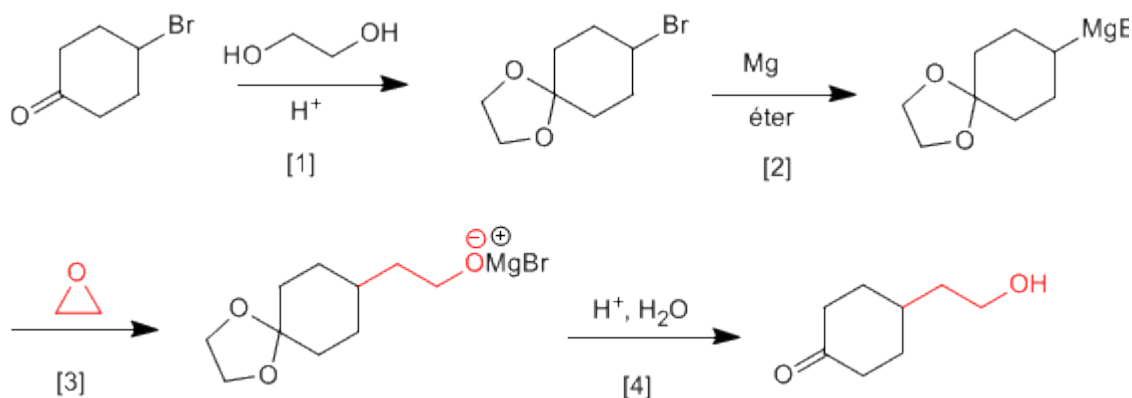
[2] Ataque del acetiluro al carbono del bromo.

[3] Desprotección del carbonilo

Veamos un segundo ejemplo:



Es necesario proteger la cetona antes de formar el organometálico para evitar la dimerización del compuesto.



- [1] Protección de la cetona.  
 [2] Formación del magnesiano.  
 [3] Apertura del oxaciclopropano.  
 [4] Desprotección y protonación del alcóxido.

### Otto Paul Hermann Diels (1876 - 1954)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

**Docencia:** profesor y jefe del departamento de química en la Universidad de Berlín. En 1916, tomó el puesto de profesor de Química en la Universidad de Kiel, cargo que no dejó hasta su jubilación en 1945.

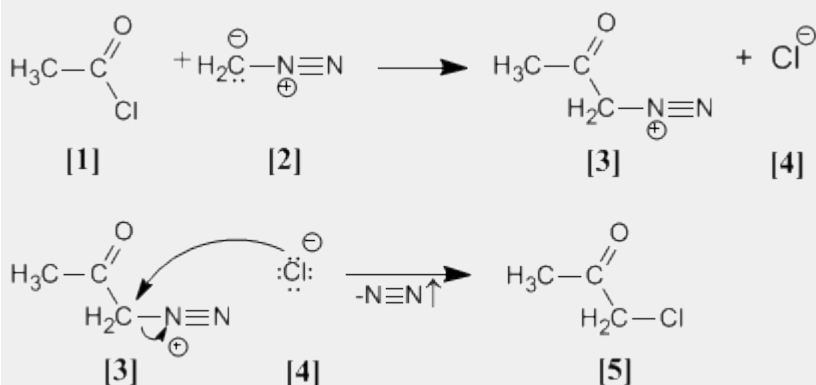
**Investigación:** En 1906 descubrió el anhídrido malónico.

Investigó en reacciones de deshidrogenación con selenio. Síntesis de  $\alpha$ -dicetonas. Pero su trabajo más importante es la reacción de Diels - Alder.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Kurt Alder

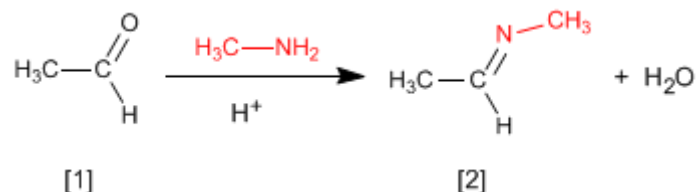
### Arndt Eistert (Síntesis)

Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la  $\alpha$ -clorocetona **[5]**.



## Formación de Iminas

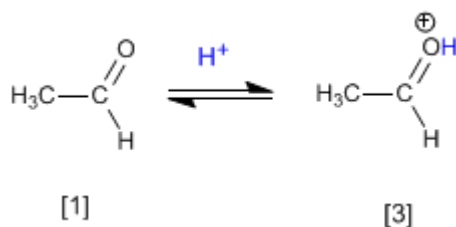
La reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con aminas primarias genera iminas **[2]**. La reacción se favorece en un medio ligeramente ácido (pH=4.5).



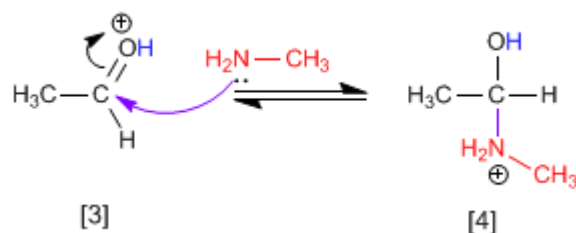
El control del pH es fundamental, puesto que se requiere la protonación del oxígeno del carbonilo para favorecer el ataque nucleófilo.

### Mecanismo:

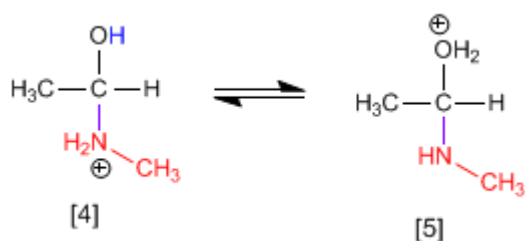
**Etapla 1.** Protonación del grupo carbonilo que aumenta la polaridad positiva sobre el carbono y favorece el ataque nucleófilo.



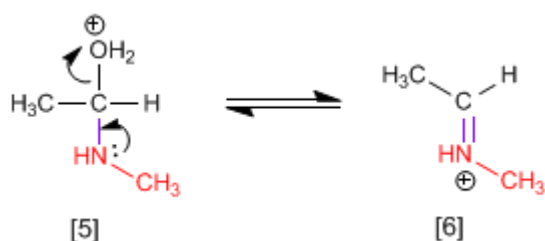
**Etapla 2.** Ataque nucleófilo de la amina primaria al carbono carbonilo.



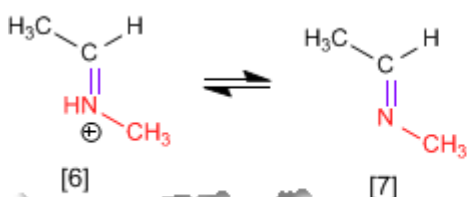
**Etapla 3.** Protonación del grupo hidroxilo para transformarlo en buen grupo saliente.



**Etapla 4.** Pérdida de agua y formación de la imina protonada.



### Etapa 5. Desprotonación del catión.



### George A. Olah (1927 - )



**Origen:** Químico estadounidense.

**Lugar de nacimiento:** Budapest

**Formación:** Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949

**Docencia:** Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.

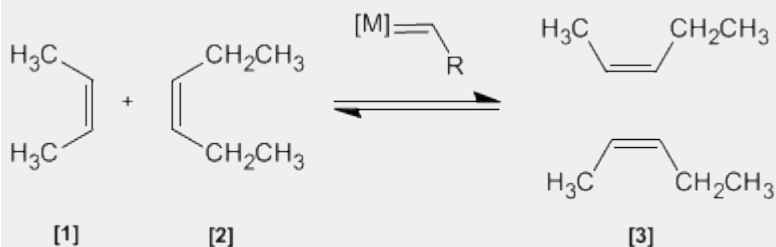
**Industria:** Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario

**Investigación:** Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.

**Premio Nobel:** En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

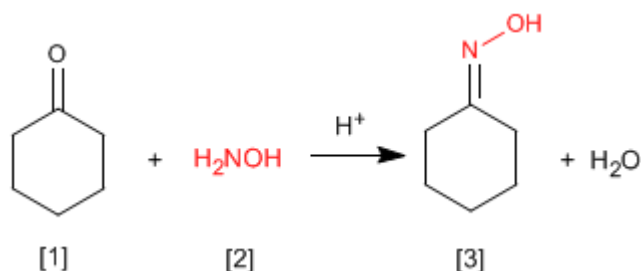
### Metátesis de Alquenos

En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.

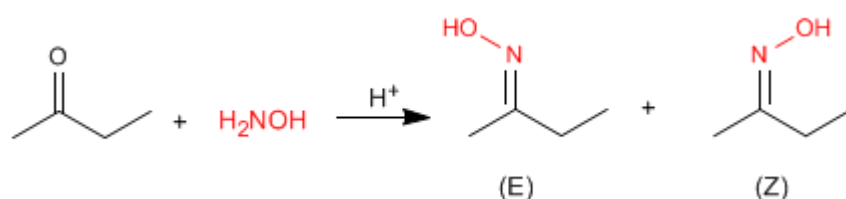


## Formación de Oximas

Las oximas [3] se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas [1] e hidroxilamina [2] en un medio débilmente ácido. El mecanismo es análogo al de formación de iminas.



Las oximas de aldehídos y cetona asimétricas presentan isomería Z/E dependiendo de la posición del hidroxilo.



Las iminas e hidrazonas (que comentaremos a continuación) también presentan esta característica.

### George A. Olah (1927 - )



**Origen:** Químico estadounidense.

**Lugar de nacimiento:** Budapest

**Formación:** Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949

**Docencia:** Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.

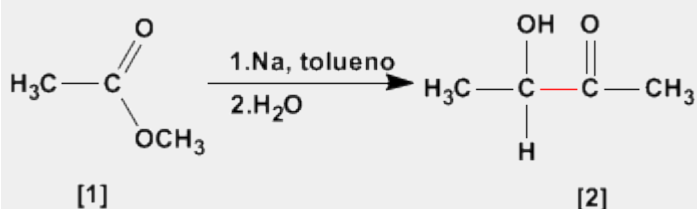
**Industria:** Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario

**Investigación:** Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.

**Premio Nobel:** En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

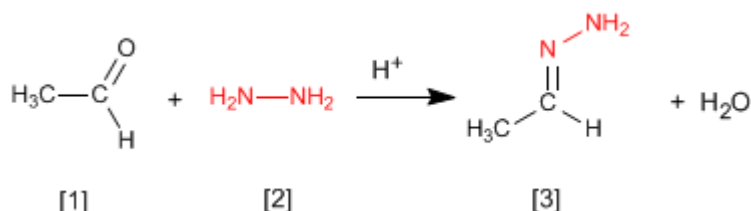
## Aciloinica (Condensación)

La condensación aciloinica transforma ésteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.

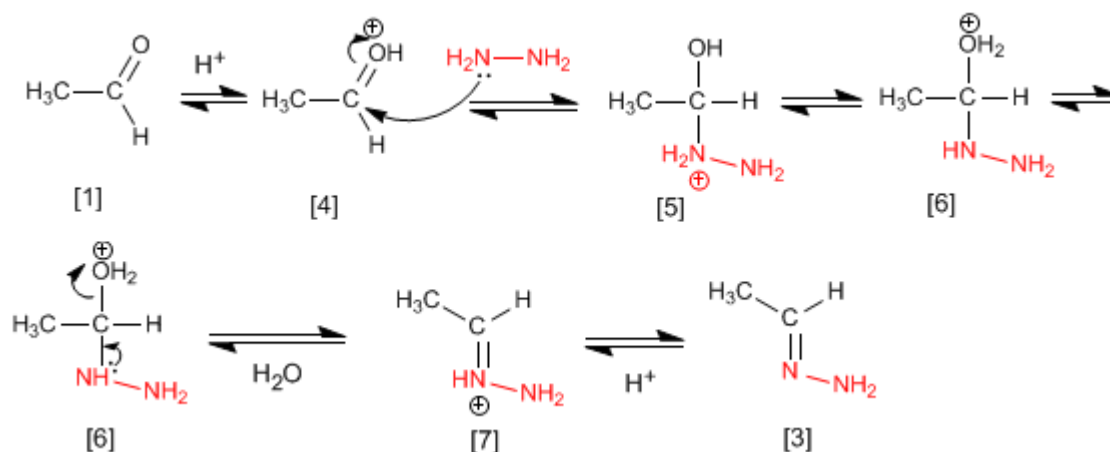


## Formación de Hidrazonas

Las hidrazonas **[3]** se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con hidrazina **[2]**. Igual que en el caso de las iminas y oximas requiere pH=4.



Aunque el mecanismo es análogo al de formación de iminas, comentaremos de nuevo los pasos.



El etanal **[1]** se protona formando su ácido conjugado **[4]**. La importante polaridad del carbono carbonilo de **[4]** favorece el ataque de la hidrazina **[2]** para formando el intermedio **[5]**. El compuesto **[5]** intercambia un protón entre el nitrógeno y el oxígeno, transformando el grupo hidroxilo en agua (buen grupo saliente). El intermedio **[6]** pierde una molécula de agua transformándose en **[7]**, cuya desprotonación da la hidrazona final **[3]**.

### Kurt Alder (1902 - 1958)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.

**Docencia:** Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.

**Investigación:** Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos.

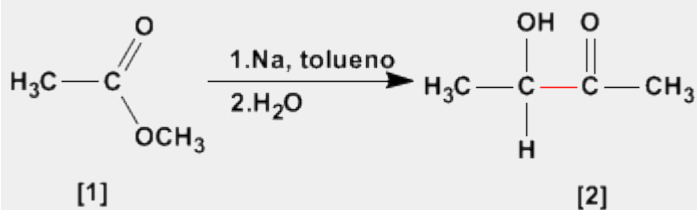


Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

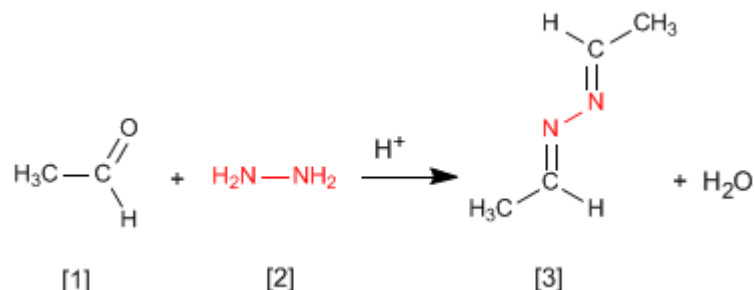
### Aciloínica (Condensación)

La condensación aciloínica transforma esteres [1] en alfa-hidroxicetonas [2]. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



## Formación de Azinas

La hidrazina [2] reacciona con dos moléculas de aldehído [1] para formar azinas [3].



El mecanismo es análogo al de formación de iminas, oximas e hidrazonas.

### George A. Olah (1927 - )



**Origen:** Químico estadounidense.

**Lugar de nacimiento:** Budapest

**Formación:** Se doctoró en la Universidad de Budapest en 1949

**Docencia:** Trabajó en el departamento de química orgánica de la Academia de Ciencias de Hungría y posteriormente en la Universidad de Cleveland.

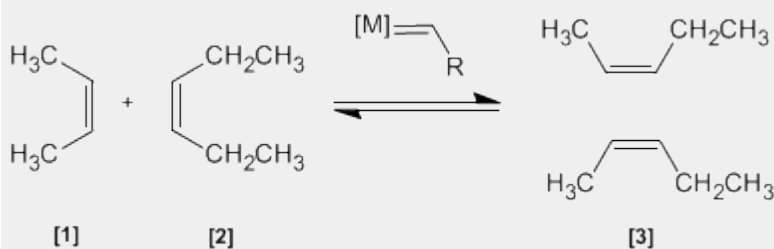
**Industria:** Trabajó en los laboratorios de la Dow Chemical de Ontario

**Investigación:** Olah consiguió preparar carbocationes estables utilizando componentes extremadamente ácidos.

**Premio Nobel:** En 1994 obtuvo el premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los carbocationes

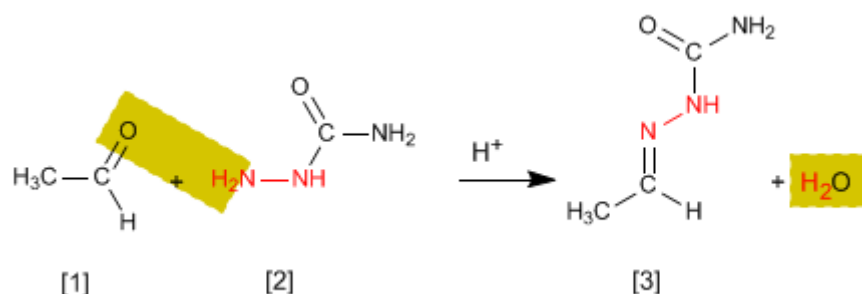
## Metátesis de Alquenos

En esta reacción dos alquenos [1] y [2] son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos [3] (incluyendo isómeros Z/E). Este producto se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.



## Formación de Semicarbazonas

Las semicarbazonas [3] se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas [1] con semicarbazida [2]. Veamos un ejemplo:



El mecanismo es análogo al de formación de iminas, oximas e hidrazonas.

### Charles Friedel (1832 - 1899)



**Origen:** Químico frances..

**Lugar de nacimiento:** Estrasburgo.

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

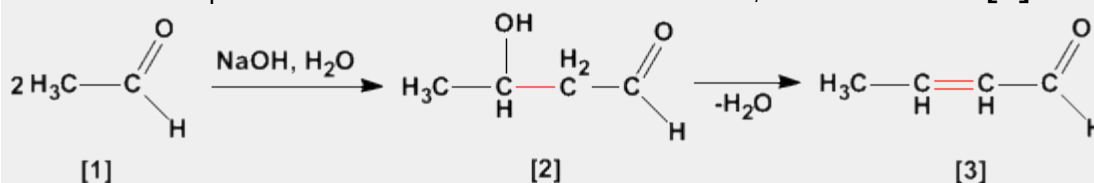
**Docencia:** Profesor en la Universidad de la Sorbona.

**Investigación:** Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.

**Premio Nobel:**

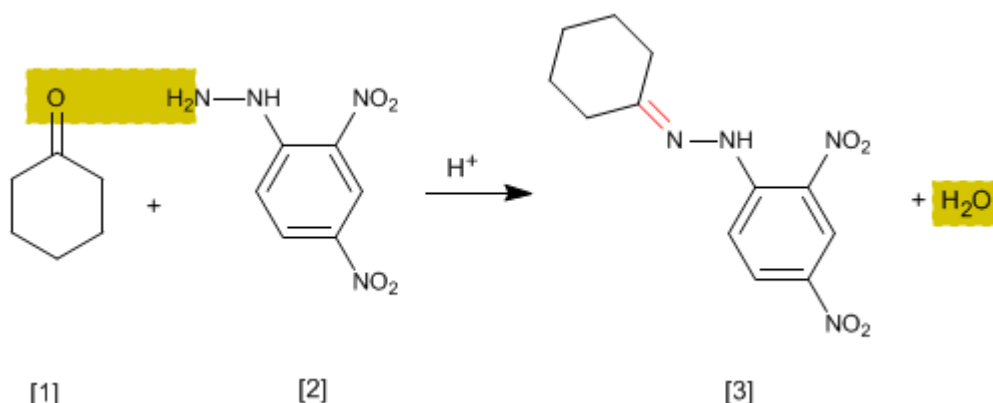
### Aldólica (Condensación)

La condensación aldólica es una reacción de aldehídos o cetonas [1] que forma 3-hidroxicarbonilos (aldoles) [2]. El 3-hidroxialdehído [2] bajo condiciones de deshidratación por calentamiento rinde un aldehído alfa,beta-insaturado [3].



## Ensayo de la 2,4-Dinitrofenilhidrazina

Se trata de un ensayo analítico específico de aldehídos y cetonas. Los carbonilos **[1]** reaccionan con 2,4-Dinitrofenilhidrazina **[2]** formando fenilhidrazonas **[3]** que precipitan de color amarillo. La aparición de precipitado es un indicador de la presencia de carbonilos en el medio.



El mecanismo de la reacción es análogo al de formación de iminas.

### Kurt Alder (1902 - 1958)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.

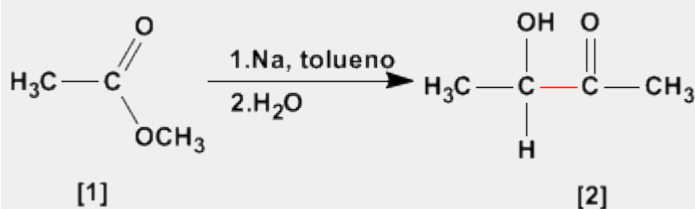
**Docencia:** Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.

**Investigación:** Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

### Aciloinica (Condensación)

La condensación aciloinica transforma esteres **[1]** en alfa-hidroxicetonas **[2]**. Esta reacción se realiza con sodio metal en disolvente inerte.



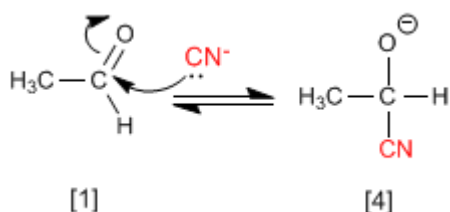
## Formación de Cianhidrinas

Las cianhidrinas **[3]** se forman por reacción de aldehídos o cetonas **[1]** con ácido cianhídrico **[2]** y son compuestos que contienen un grupo ciano y un hidroxilo sobre el mismo carbono.

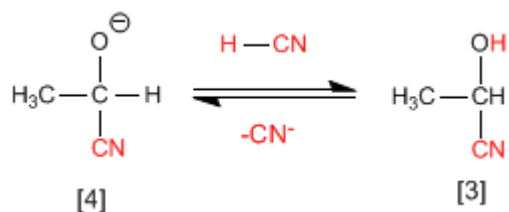


El mecanismo de la reacción transcurre en dos etapas:

**Etapla 1.** Los iones cianuro actúan como nucleófilos atacando al carbono carbonilo. El ácido cianhídrico es demasiado débil para generar cantidades importantes de cianuro, por ello, se añade cianuro de sodio o potasio al medio, garantizando la cantidad suficiente de cianuro para que la reacción transcurra en buen rendimiento.



**Etapla 2.** En este paso el ión alcóxido **[4]** se protona arrancando hidrógenos al ácido cianhídrico. En esta etapa se regeneran los iones cianuro.



### Kurt Alder (1902 - 1958)



**Origen:** Químico alemán.

**Lugar de nacimiento:** Königshütte (hoy Chorzów, Polonia).

**Formación:** estudió en la Universidad de Kiel. Bajo la supervisión del químico alemán Otto Diels, su jefe e instructor en Kiel.

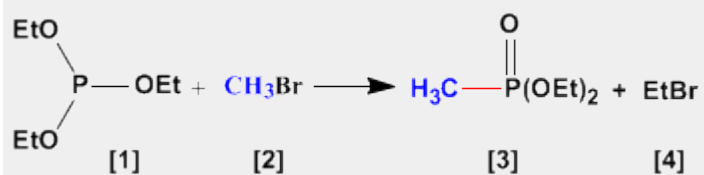
**Docencia:** Alder ejerció como profesor de química en las universidades de Kiel y Colonia.

**Investigación:** Alder se especializó en la síntesis diénica (conocida más tarde como la reacción Diels - Alder) que consiste fundamentalmente en el análisis y formación de compuestos orgánicos complejos. Ya en 1928 ambos fueron coautores de un ensayo sobre este proceso.

**Premio Nobel:** En 1950 recibió el Premio Nobel junto a Diels

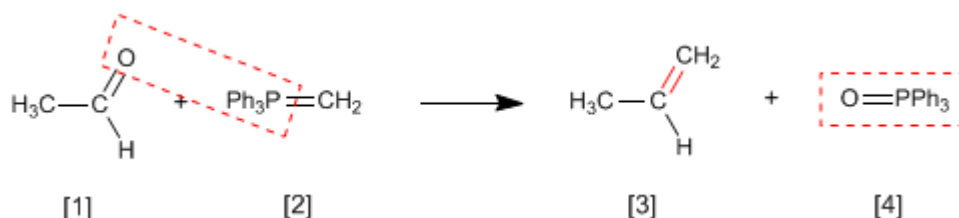
### Arbuzov (Reacción)

La reacción de Arbuzov se emplea en la síntesis de fosfonatos **[3]** a partir de fosfitos **[1]**. Los fosfonatos obtenidos en la síntesis de Arbuzov se emplean como materiales de partida en la síntesis de Horner-Wittig.



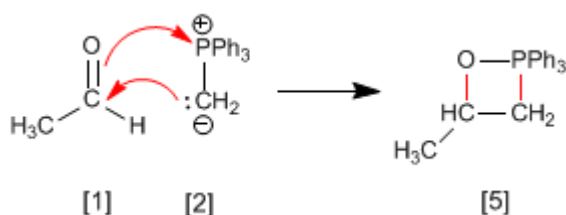
## Reacción de Wittig

La reacción de Wittig emplea iluros de fósforo [2] para transformar aldehídos y cetonas [1] en alquenos [3]. Como subproducto se obtiene el óxido de trifenilfosfina [4].

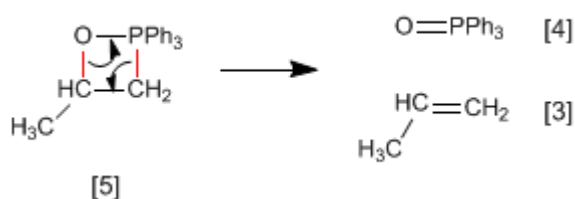


En el mecanismo de la reacción el iluro y el carbonilo se combinan para formar un oxafosfetano que rompe dejando libre el alqueno final.

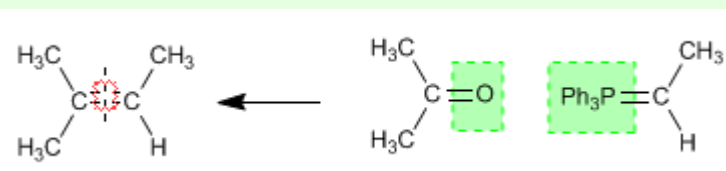
**Etapas 1.** El etanal y el iluro se combinan formando el fosfetano.



**Etapas 2.** El fosfetano rompe formando el alqueno y óxido de trifenilfosfina.



Ejemplo - Obtener mediante Wittig el 2-Metilbut-2-eno



Se rompe el alqueno por el doble enlace y a cada carbono se le agrega el grupo encerrado en verde.

Los **iluros de fósforo** se preparan mediante reacción de haloalcanos y trifenilfosfina, seguido de desprotonación del carbono con base fuerte (organometálicos de litio).



### Charles Friedel (1832 - 1899)



**Origen:** Químico frances..

**Lugar de nacimiento:** Estrasburgo.

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

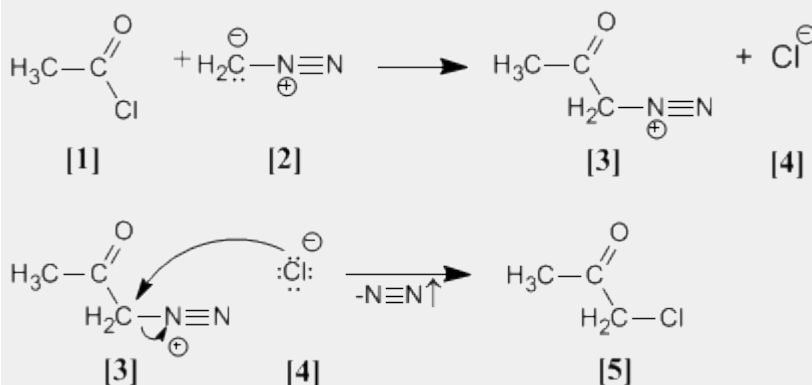
**Docencia:** Profesor en la Universidad de la Sorbona.

**Investigación:** Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.

**Premio Nobel:**

### Arndt Eistert (Síntesis)

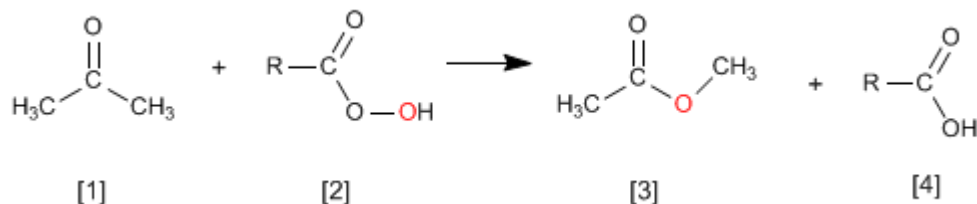
Cloruro de acetilo **[1]** se trata con diazometano **[2]** rindiendo la sal de diazonio **[3]**. El cloruro **[4]** producido reacciona con la sal de diazonio para dar la  $\alpha$ -clorocetona **[5]**.



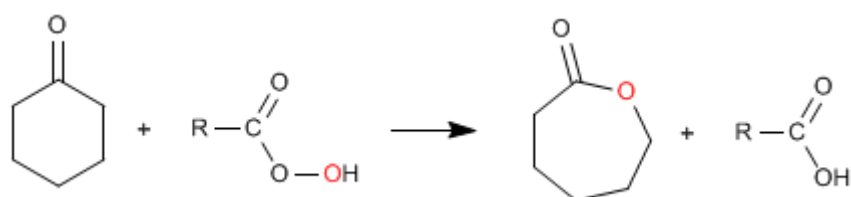


## Oxidación de Baeyer Villiger

La reacción de cetonas **[1]** con perácidos **[2]** produce ésteres **[3]**. El oxígeno del perácido se inserta entre el carbono carbonilo y el carbono alfa de la cetona. Esta reacción fue descrita por Adolf von Baeyer y Victor Villiger in 1899.

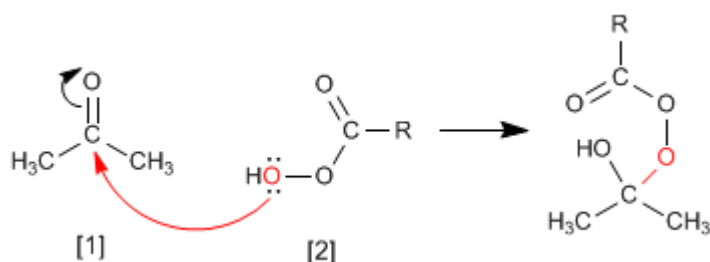


A partir de cetonas cíclicas se obtienen ésteres cíclicos (lactonas)

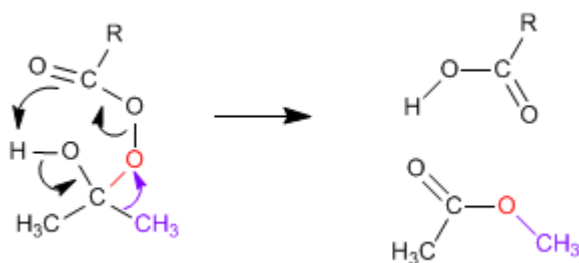


El mecanismo de Baeyer Villiger comienza con el ataque nucleófilo del perácido sobre el carbonilo, seguido de la migración del sustituyente desde el grupo carbonilo al oxígeno del perácido.

**Etapas 1.** Adición del perácido al carbonilo

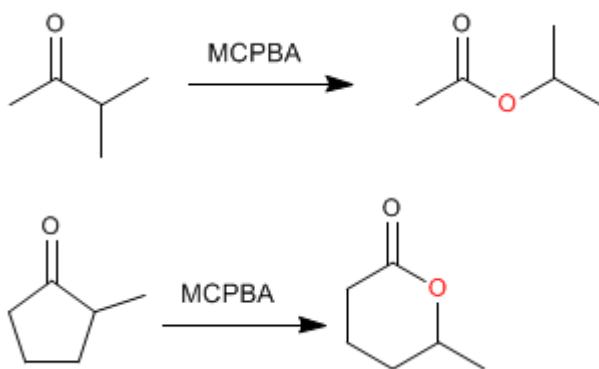


**Etapas 2.** Migración del sustituyente desde carbono carbonilo hacia el oxígeno (rojo)



Cuando la cetona tiene dos sustituyentes diferentes migra mejor el más sustituido. Existe un orden de migración que nos ayuda a decidir que sustituyente pasa a unirse al oxígeno del perácido.

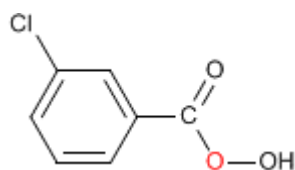
Orden de migración: H > carbono terciario > ciclohexilo > carbono secundario » fenilo > carbono primario > metilo



Como puede observarse en el orden de migración, el grupo que mejor migra, por su pequeño tamaño, es el hidrógeno, por ello, al tratar aldehídos con perácidos se produce la migración del hidrógeno formándose ácidos carboxílicos.



El **MCPBA** (Ácido meta-cloroperoxibenzoico) es un perácido ampliamente utilizado en la epoxidación de alquenos y también en Baeyer-Villger. La fórmula del MCPBA se muestra a continuación.



#### Charles Friedel (1832 - 1899)



**Origen:** Químico frances..

**Lugar de nacimiento:** Estrasburgo.

**Formación:** estudió química en la Universidad de Berlín entre 1895 y 1899, consiguiendo el doctorado este año.

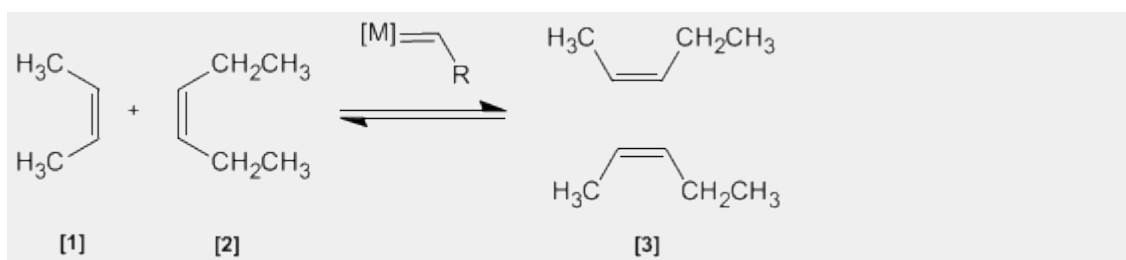
**Docencia:** Profesor en la Universidad de la Sorbona.

**Investigación:** Obtuvo el alcohol propílico. En 1877, Friedel y Crafts describieron por primera vez la reacción del benceno con un haloalcano en presencia de un ácido de Lewis. Esta reacción produce la alquilación del benceno y se conoce como alquilación de Friedl-Crafts.

**Premio Nobel:**

#### Metátesis de Alquenos

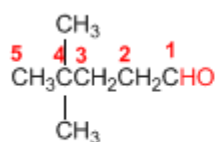
En esta reacción dos alquenos **[1]** y **[2]** son tratados con un metal de transición que actúa como catalizador, dando una mezcla de alquenos **[3]** (incluyendo isómeros Z/E). Este productos se obtiene por intercambio de grupos alquilideno.



## Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Reglas IUPAC

**Regla 1.** Los aldehídos se nombran reemplazando la terminación **-ano** del alcano correspondiente por **-al**. No es necesario especificar la posición del grupo aldehído, puesto que ocupa el extremo de la cadena (localizador 1).

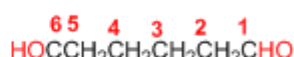
Cuando la cadena contiene dos funciones aldehído se emplea el sufijo **-dial**.



4,4-Dimetilpentanal

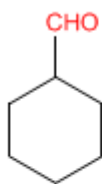


Hex-4-enal

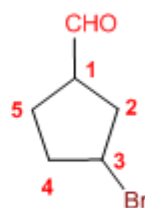


Hexanodial

**Regla 2.** El grupo **-CHO** se denomina **-carbaldehído**. Este tipo de nomenclatura es muy útil cuando el grupo aldehído va unido a un ciclo. La numeración del ciclo se realiza dando localizador 1 al carbono del ciclo que contiene el grupo aldehído.

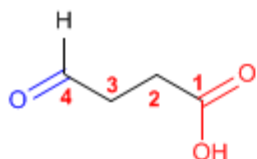


Ciclohexanocarbaldehído

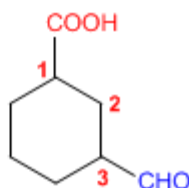


3-Bromociclopentanocarbaldehído

**Regla 3.** Cuando en la molécula existe un grupo prioritario al aldehído, este pasa a ser un sustituyente que se nombra como oxo- o formil-.



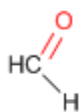
Ácido 4-oxobutanoico



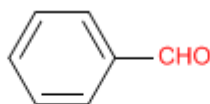
Ácido 3-formilciclohexanocarboxílico

Tanto **-carbaldehído** como **formil-** son nomenclaturas que incluyen el carbono del grupo carbonilo. **-carbaldehído** se emplea cuando el aldehído es grupo funcional, mientras que **formil-** se usa cuando actúa de sustituyente.

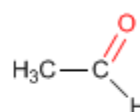
**Regla 4.** Algunos nombres comunes de aldehídos aceptados por la IUPAC son:



Formaldehído  
(Metanal)

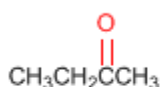


Benzaldehído  
(Benceno**carbaldehído**)

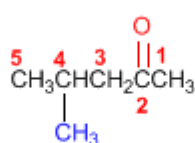


Acetaldehído  
(Etanal)

**Regla 5.** Las cetonas se nombran sustituyendo la terminación **-ano** del alcano con igual longitud de cadena por **-ona**. Se toma como cadena principal la de mayor longitud que contiene el grupo carbonilo y se numera para que éste tome el localizador más bajo.



Butan**ona**

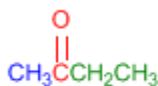


4-Metil-2-pentan**ona**

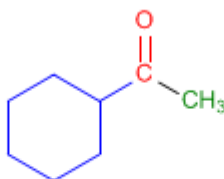


3-Metilciclohexan**ona**

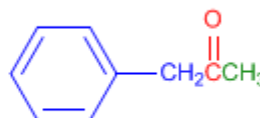
**Regla 6.** Existe un segundo tipo de nomenclatura para las cetonas, que consiste en nombrar las cadenas como sustituyentes, ordenándolas alfabéticamente y terminando el nombre con la palabra cetona.



Etil metil **cetona**

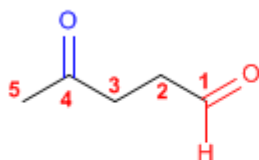


Ciclohexil metil **cetona**

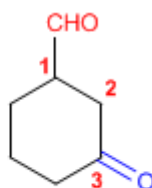


Fenil metil **cetona**

**Regla 7.** Cuando la cetona no es el grupo funcional de la molécula pasa a llamarse **OXO-**.



4-Oxopentan**al**

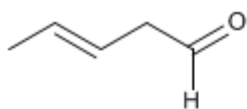


3-Oxociclohexano**carbaldehído**

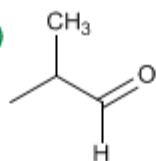
## Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Problema 9.1

Nombra los siguientes aldehídos y cetonas:

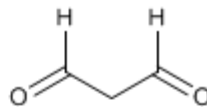
a)



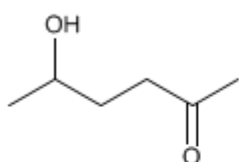
b)



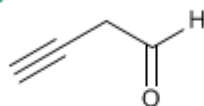
c)



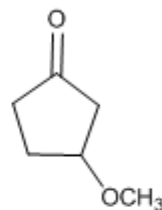
d)



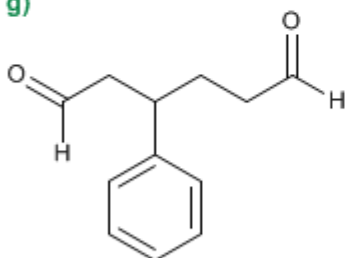
e)



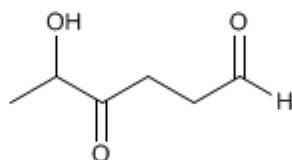
f)



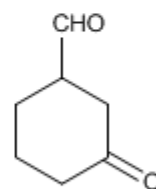
g)



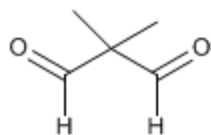
h)



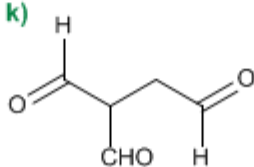
i)



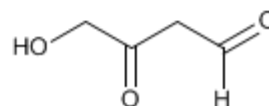
j)



k)

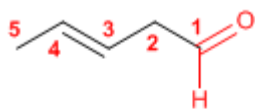


l)

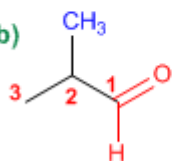


Solución

a)



b)



1. Cadena principal: 5 carbonos (pentano)

2. Numeración: comienza en el aldehído (grupo funcional)

Grupo funcional: aldehído

3. Nombre: Pent-3-enal

1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)

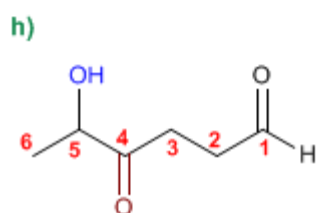
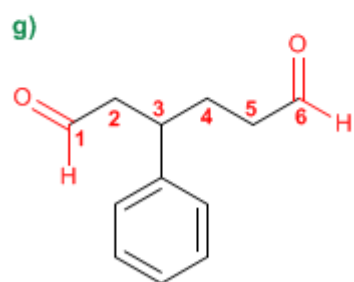
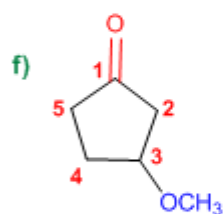
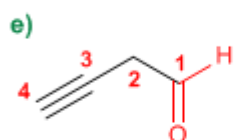
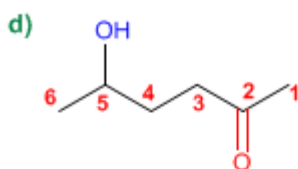
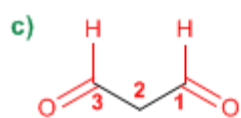
2. Numeración: localizador más bajo al aldehído.

3. Grupo funcional: aldehído

4. Sustituyentes: metilo en 2.

5. Nombre: 2-Metilpropanal

Los aldehídos y cetonas son prioritarios sobre alquenos y alquinos, y se numeran otorgándoles el localizador más bajo



1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehído)
3. Nombre: Propanodial



1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: asignar el menor localizador a la cetona
4. Sustituyentes: hidroxí en 5.
5. Nombre: 5-Hidroxihexan-2-ona

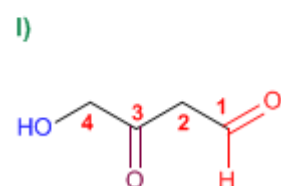
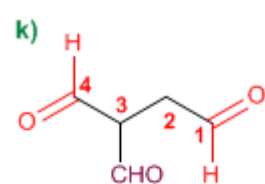
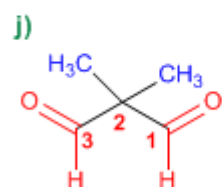
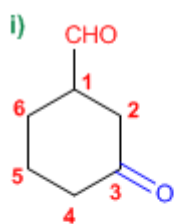
1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Nombre: But-3-inal

1. Cadena principal: ciclo de 5 miembros (ciclopentano)
2. Grupo funcional: cetona
3. Numeración: comienza en la cetona y prosigue hacia el sustituyente
4. Sustituyentes: metoxi en 3.
5. Nombre: 3-Metoxiciclopentanona

1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehído)
3. Numeración: comienza en el extremo que otorga al fenilo el localizador más bajo.
4. Sustituyentes: fenilo en 3.
5. Nombre: 3-Fenilhexanodial

1. Cadena principal: 6 carbonos (hexano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Sustituyentes: hidroxí en 5 y oxo en 4.
5. Nombre: 5-Hidroxí-4-oxohexanal

Los aldehídos son prioritarios sobre las cetonas que pasan a nombrarse como sustituyentes (oxo-)



1. Cadena principal: ciclo de 6 miembros (ciclohexano)
2. Grupo funcional: aldehído (-carbaldehído)
3. Numeración: menor localizador al grupo -CHO (este no se numera)
4. Sustituyentes: cetona (oxo-) en 3
5. Nombre: 3-Oxociclohexanocarbaldehído

1. Cadena principal: 3 carbonos (propano)
2. Grupo funcional: aldehído (dialdehído)
3. Sustituyentes: metilos en 2,2.
4. Nombre: 2,2-Dimetilpropanodial

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Sustituyentes: formil en 3
4. Nombre: 3-Formilbutanodial

1. Cadena principal: 4 carbonos (butano)
2. Grupo funcional: aldehído
3. Numeración: asignar el menor localizador al aldehído
4. Sustituyentes: hidroxil en 4 y oxo en 3.
5. Nombre: 4-Hidroxil-3-oxobutanal

## Nomenclatura de Aldehídos y Cetonas - Problema 9.2

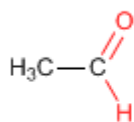
PRINT EMAIL

Dibuja la estructura de los siguientes aldehídos y cetonas:

- |   |                                  |
|---|----------------------------------|
| a) Etanal (acetaldehído)                          | g) 2,5-Dioxooctanodial           |
| b) 3-Metilbutanal                                 | h) 1,3-Ciclohexanodiona          |
| c) Benzaldehído                                   | i) 3-Metil-3-pental              |
| d) 4-Hidroxyciclohexanocarbaldehído               | j) 3-Oxobutanal                  |
| e) 3-Hidroxi-4-metil-5-oxociclohexanocarbaldehído | k) 3-Hidroxyciclopentanona       |
| f) 2-Metil-2,5-octanodiona                        | l) 4-Etoxi-5-fenil-3-oxoheptanal |

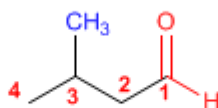
Solución

a)



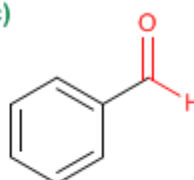
Etanal (acetaldehído)

b)

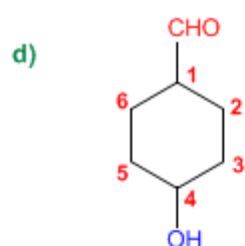


3-Metilbutanal

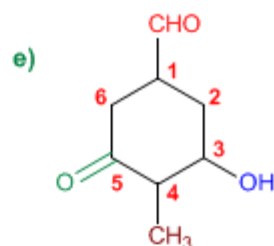
c)



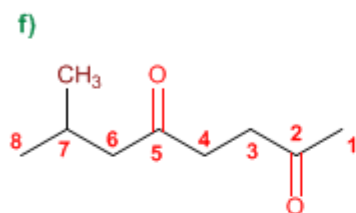
Benzaldehído



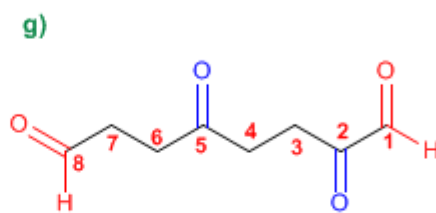
4-Hidroxiciclohexanocarbaldehído



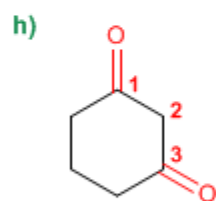
3-Hidroxi-4-metil-5-oxociclohexanocarbaldehído



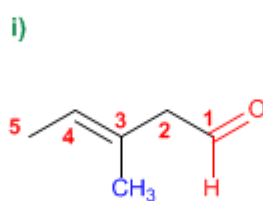
7-Metil-2,5-octanodiona



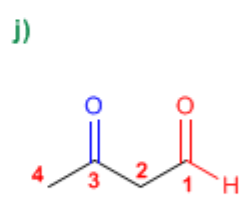
2,5-Dioxooctanal



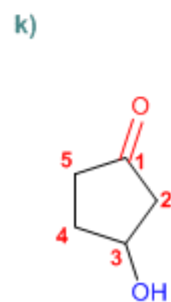
1,3-Ciclohexanodiona



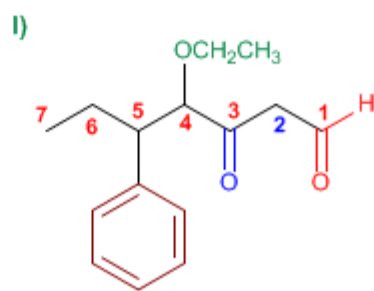
3-Metil-3-pentenal



3-Oxobutanal



3-Hidroxiciclopentanona

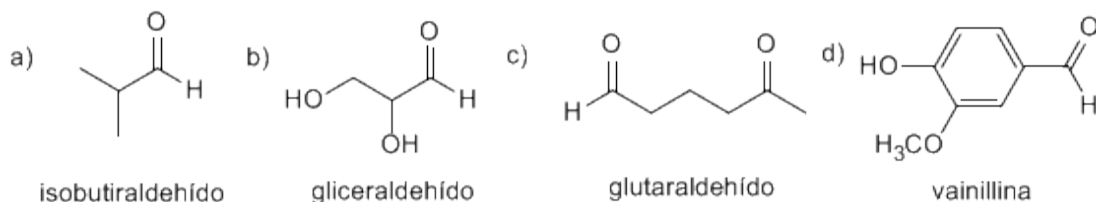


4-Etoxi-5-fenil-3-oxoheptanal

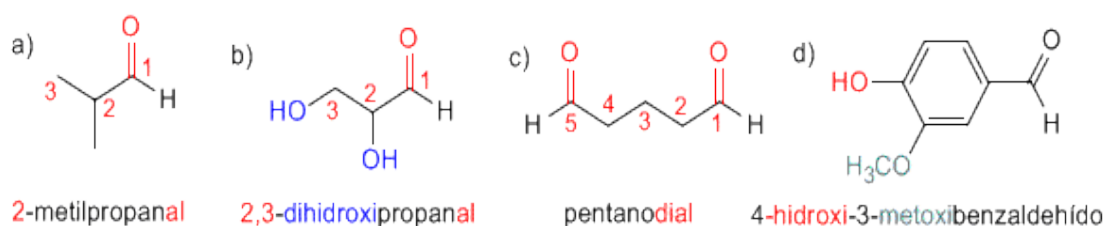
# PROBLEMAS RESUELTOS DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

## Aldehídos y Cetonas: Problema 1

1) A continuación se dan nombres comunes y las fórmulas estructurales de algunos compuestos carbonílicos. Indique el nombre correspondiente según la IUPAC.



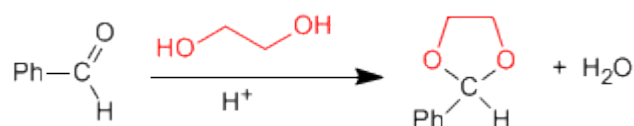
Solución



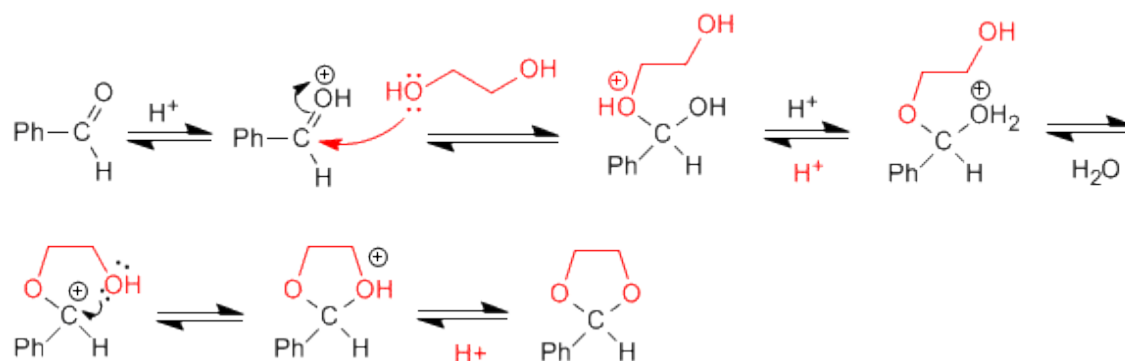
## Aldehídos y cetonas: Problema 2

Dibuje la estructura del acetal que se forma cuando el benzaldehído se calienta con 1,2-etanodiol en medio ácido. Escriba un mecanismo detallado que justifique su formación. Describa paso a paso la hidrólisis de este acetal en medio ácido acuoso.

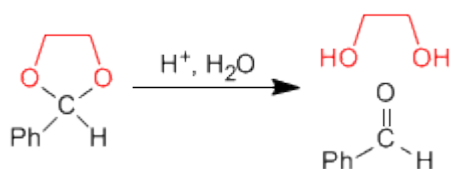
SOLUCIÓN



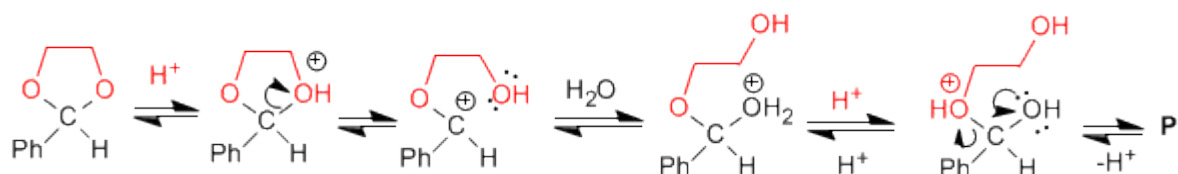
Mecanismo de formación del acetal:



La hidrólisis del acetal en medio ácido acuoso sigue es etapas inversas a la síntesis.



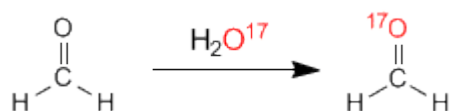
Mecanismo de hidrólisis del acetal cíclico.



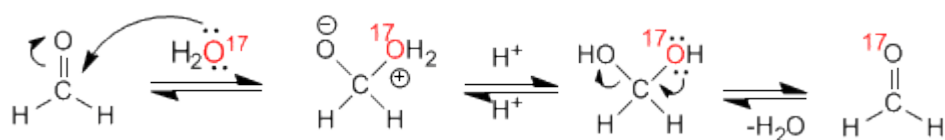
### Aldehídos y Cetonas: Problema 3

Cuando se disuelve formaldehído en agua marcada con  $^{17}\text{O}$ , se observa que después de unas horas tanto el hidrato del formaldehído como el formaldehído han incorporado el isótopo  $^{17}\text{O}$ . Sugiera una explicación razonable de este hecho.

SOLUCION



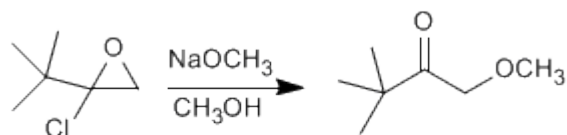
Mecanismo:



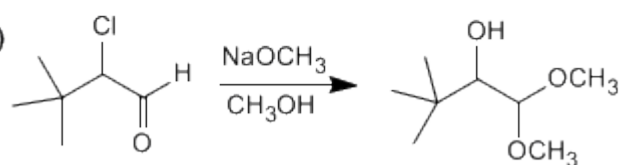
### Aldehídos y Cetonas: Problema 4

Sugiera un mecanismo razonable para una de las siguientes reacciones:

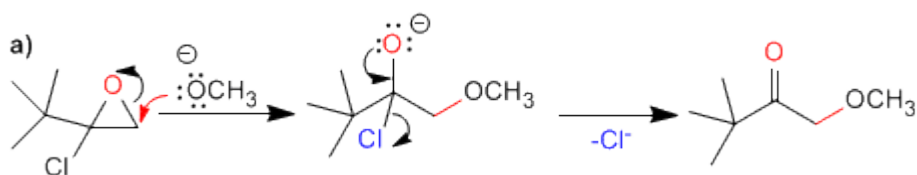
a)



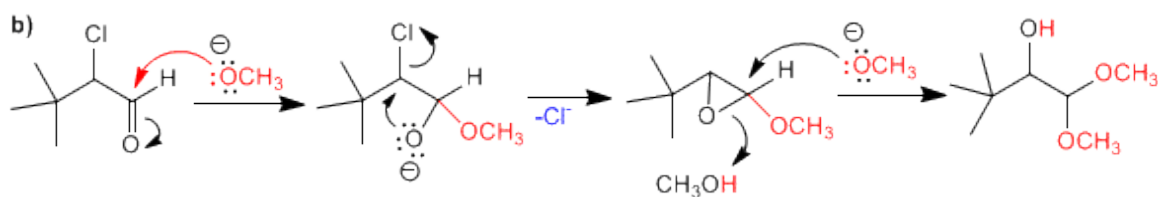
b)



## SOLUCION



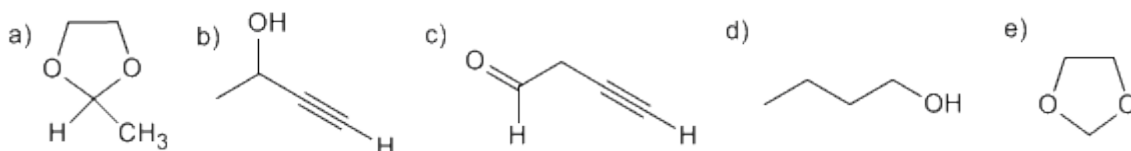
La primera etapa consiste en la apertura del oxaciclopropano sobre el carbono menos sustituido. En la segunda etapa, la cesión del par del oxígeno elimina el cloro, formándose un carbonilo.



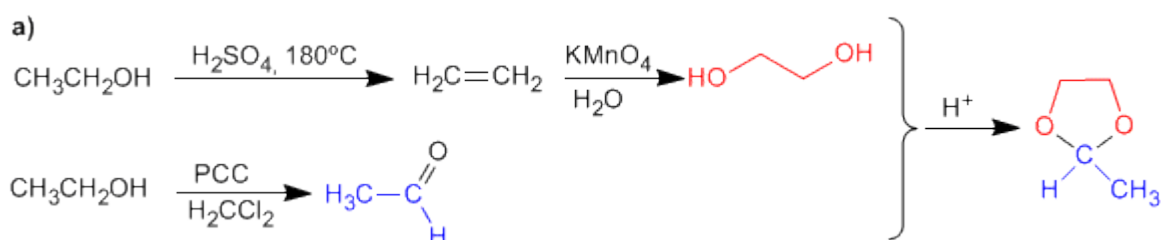
En el primer paso hay dos posibles posiciones de ataque; el carbono carbonilo y el carbono del cloro. Como el producto final no tiene metóxido en el carbono del cloro, atacamos al carbonilo. En la segunda etapa se produce una sustitución nucleófila intramolecular. Para terminar el metóxido abre el epóxido.

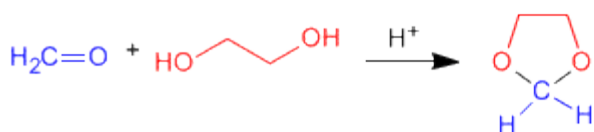
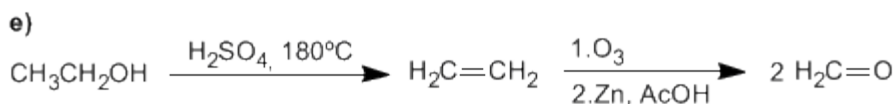
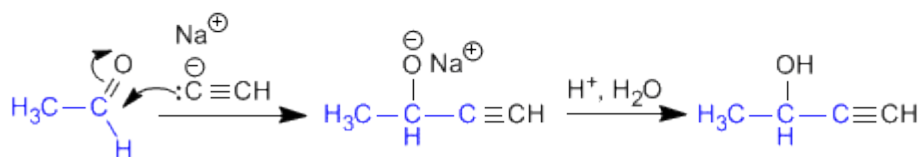
## Aldehídos y Cetonas: Problema 5

Usando etanol como fuente de todos los átomos de carbono y los reactivos que necesite, describa una síntesis eficiente de cada una de las sustancias siguientes:

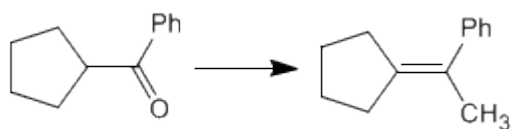


## SOLUCIÓN

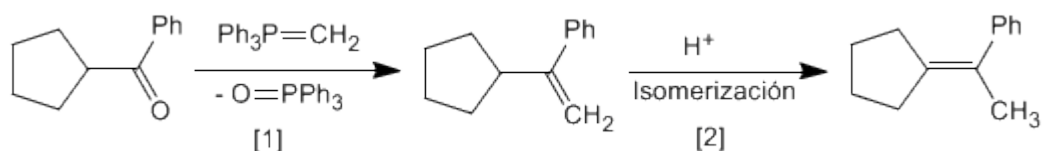




Utilizando los reactivos necesarios, indicar las etapas que permiten realizar la siguiente transformación:



### SOLUCIÓN

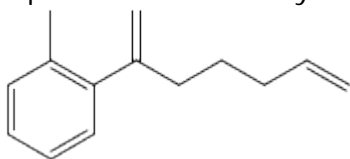


[2] Isomerización en medio ácido, impulsada por la mayor estabilidad del alqueno interno.



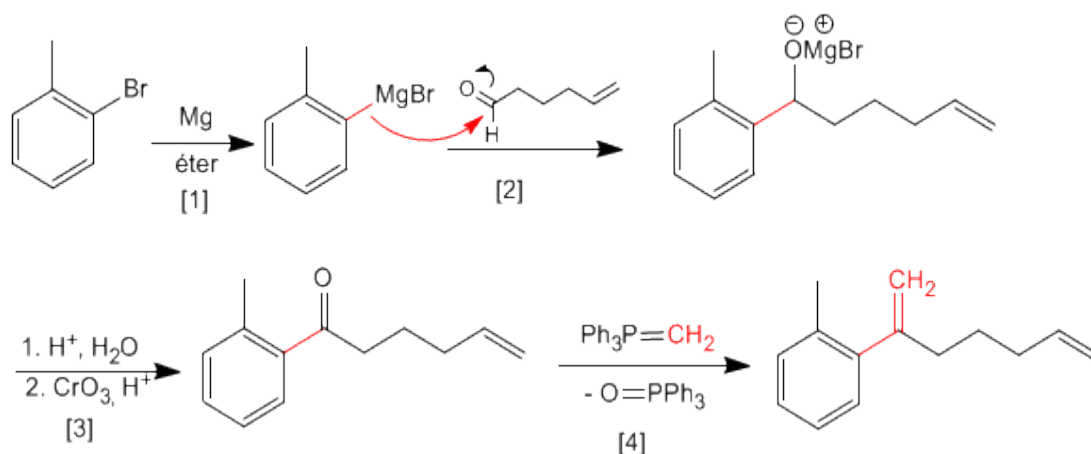
## Aldehídos y Cetonas: Problema 7

A partir de 5-hexenal y o-bromotolueno obtener el siguiente producto.



Pueden ser necesarios reactivos orgánicos e inorgánicos adicionales.

SOLUCIÓN



[1] Formación del magnesiano

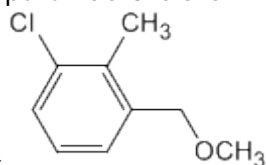
[2] Ataque nucleófilo del magnesiano al carbonilo.

[3] Hidrólisis y posterior oxidación del alcohol secundario.

[4] Reacción de Wittig entre la cetona y el trifenilmetilenfosforano.

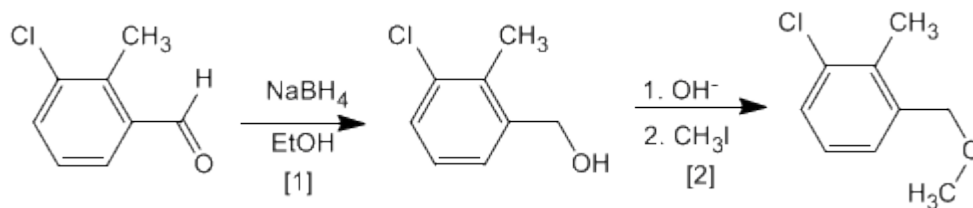
## Aldehídos y Cetonas: Problema 8

Obtener a partir de 3-cloro-2-metilbenzaldehído y de los reactivos



necesarios  
el compuesto siguiente:

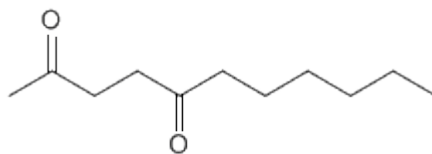
SOLUCIÓN



[1] Reducción del aldehído a alcohol

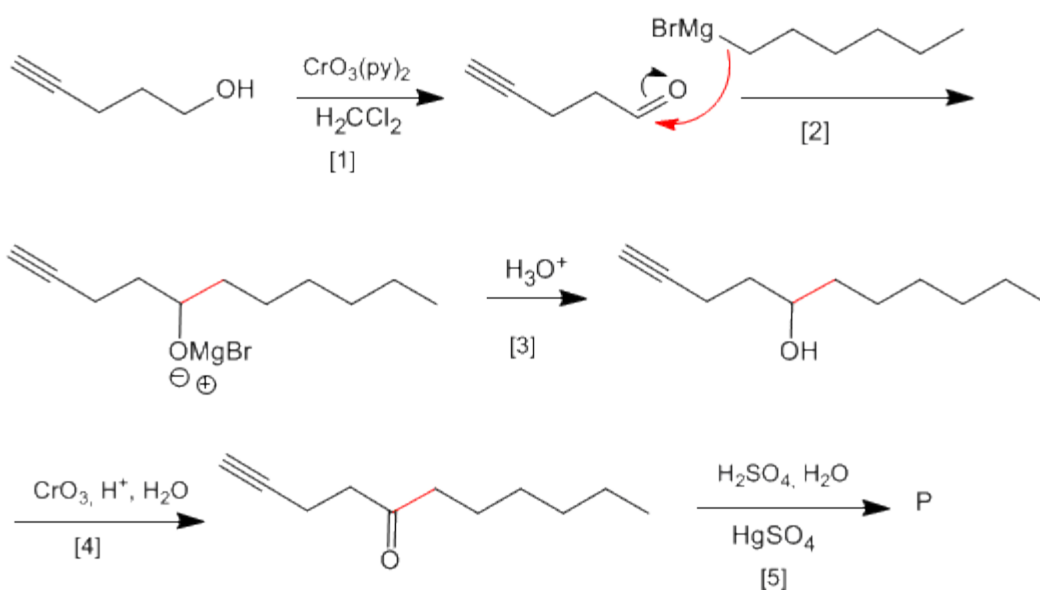
[2] Síntesis de Williamson de éteres.

## Aldehídos y Cetonas: Problema 9



A partir de 4-pentin-1-ol obtener:

SOLUCIÓN

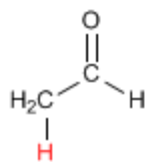


- [1] Oxidación del alcohol a aldehído
- [2] Formación del enlace carbono-carbono mediante organometálicos de magnesio
- [3] Protonación del alcohol
- [4] Oxidación del alcohol con Jones (Puedes utilizar también  $\text{CrO}_3(\text{py})_2$ )
- [5] Hidratación Markovnikov del alquino, para formar cetonas

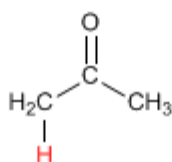
# TEORÍA DE ENOLES Y ENOLATOS

## Formación de Enolatos

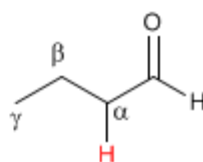
Los aldehídos y cetonas presentan hidrógenos ácidos en la posición vecina al grupo carbonilo, conocida como posición alfa. Estos hidrógenos presentan un pKa comprendido entre 18 y 21.



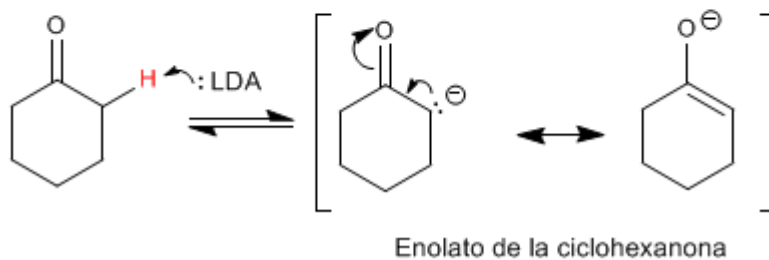
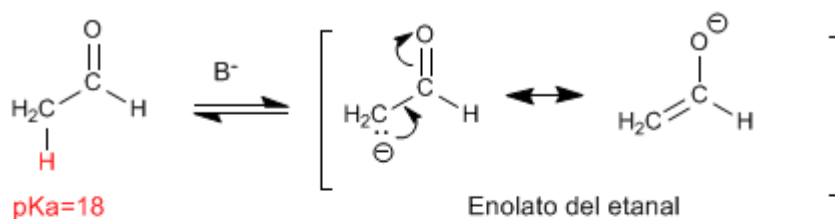
pKa=18



pKa=20-21



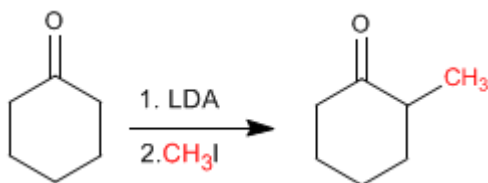
La acidez de los hidrógenos  $\alpha$  es debida a la estabilización de la base conjugada (enolato) por resonancia.



## Alquilación de Enolatos

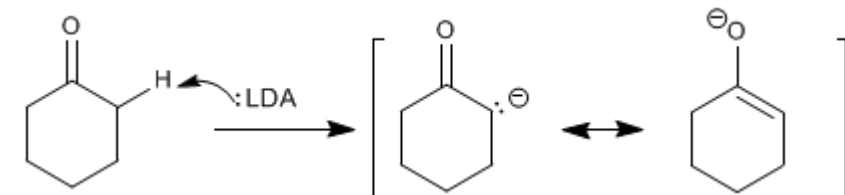
Los enolatos actúan como nucleófilos a través del carbono atacando a un gran número de electrófilos (haloalcanos, epóxidos, carbonilos, ésteres.....). En este punto nos fijaremos en la reacción entre enolatos y haloalcanos, que permite añadir cadenas carbonadas a la posición  $\alpha$  de la cadena.

La Ciclohexanona se convierte en 2-Metilciclohexanona por tratamiento con LDA seguido de yoduro de metilo.

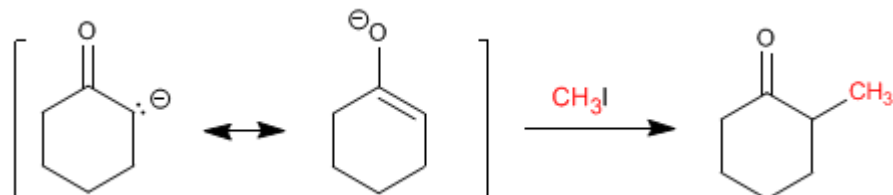


Etapas del mecanismo por el que se alquila la ciclohexanona:

### Etapas del mecanismo

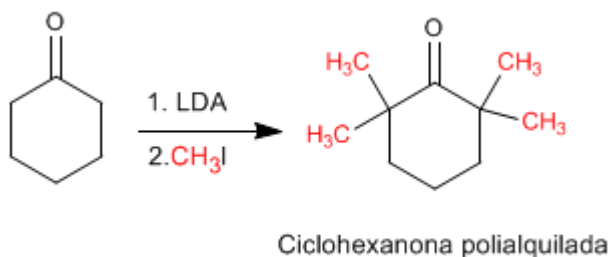


### Etapas del mecanismo



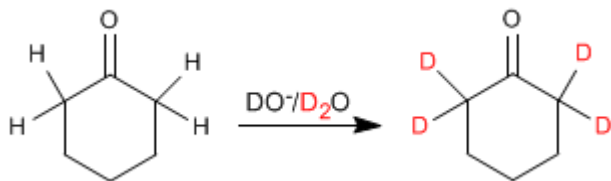
Las reacciones de alquilación tienen dos importantes problemas.

1. Competencia con la condensación aldólica. Los carbonilos en medio básico tienden a condensar para formar aldoles.
2. La reacción es difícil de controlar y tiende a polialquilar el carbonilo.



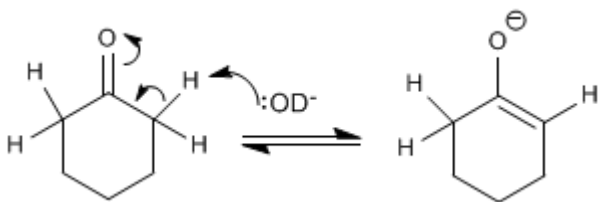
## Intercambio hidrógeno - Deuterio

Los aldehídos y cetonas intercambian sus hidrógenos a por deuterios cuando se tratan con  $\text{DO}^-/\text{D}_2\text{O}$  o con  $\text{D}^+/\text{D}_2\text{O}$ . En medios básicos la reacción transcurre a través de enolatos y en medios ácidos los intermediarios formados son enoles.

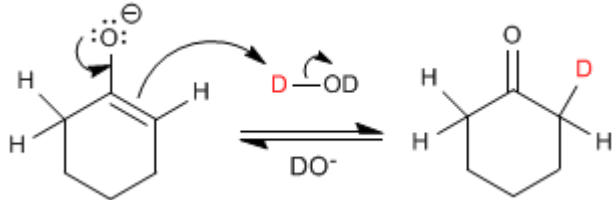


El mecanismo del intercambio hidrógeno-deuterio transcurre en los siguientes pasos:

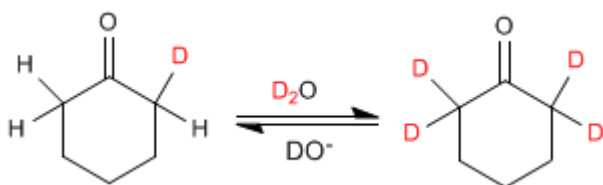
**Etapas 1.** Formación del enolato



**Etapas 2.** Transferencia del deuterio al enolato



**Etapas 3.** Sustitución del resto de hidrógenos



## Halogenación de aldehídos y cetonas

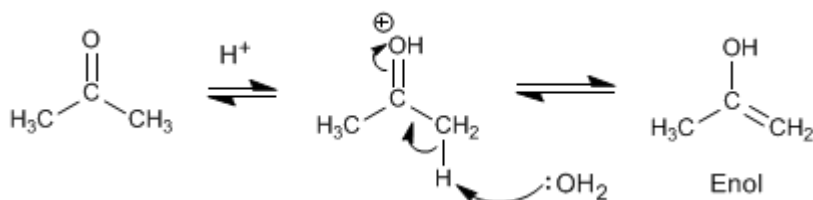
Los aldehídos y cetonas reaccionan con halógenos en medios ácidos o básicos produciéndose la sustitución de hidrógenos a por halógenos.

Halogenación de la propanona en medio ácido:

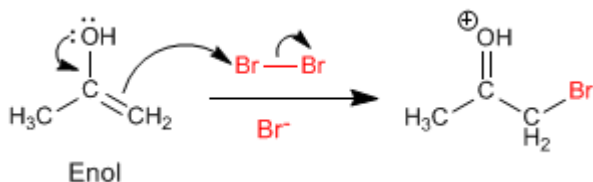


El mecanismo de halogenación en **medio ácido** tiene las siguientes etapas:

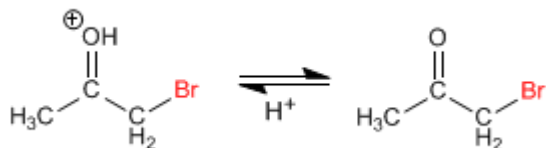
**Etapas 1.** Formación del enol



**Etapas 2.** Ataque nucleófilo del enol sobre el halógeno ayudado por la cesión del par del oxígeno.

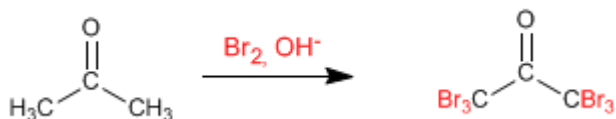


**Etapas 3.** Desprotonación



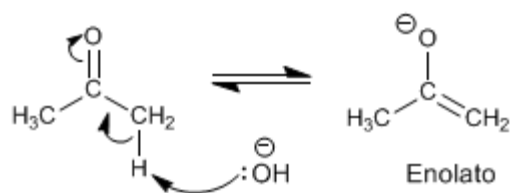
Trabajando con un equivalente de reactivo la halogenación para en una primera adición y no ocurren polihalogenaciones. El paso clave del mecanismo es la formación del enol y esta etapa requiere protonar el oxígeno del carbonilo. Una vez halogenada la posición  $\alpha$  el oxígeno se vuelve menos básico, debido al efecto electronegativo del bromo, protonándose peor.

Halogenación de la propanona en **medio básico**:

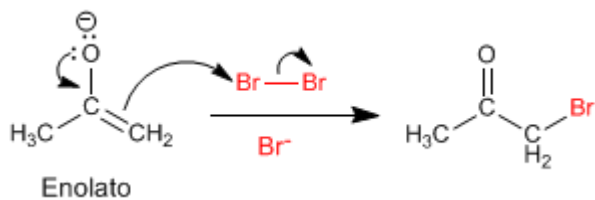


La halogenación en medio básico tiene el siguiente mecanismo:

**Etapla 1.** Formación del enolato



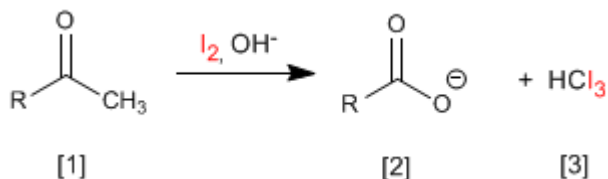
**Etapla 2.** Ataque nucleófilo del enolato sobre el halógeno ayudado por la cesión del para del oxígeno.



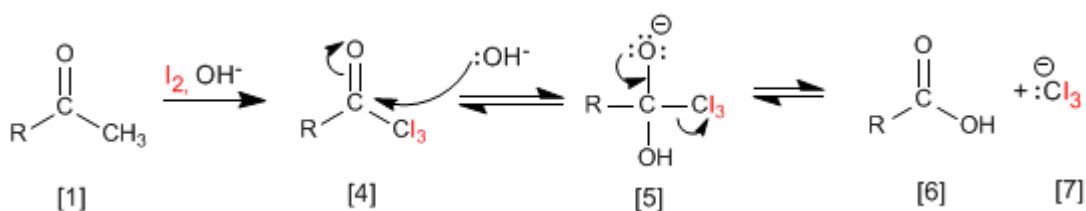
Este mecanismo se repite otras 5 veces sustituyendo todos los hidrógenos a por halógenos. En este caso la reacción no para puesto que el producto halogenado es más reactivo que la propanona de partida. La base arranca mejor los hidrógenos en el producto halogenado (son más ácidos), haciendo imposible parar la reacción.

## Reacción del Haloformo (Yodoformo)

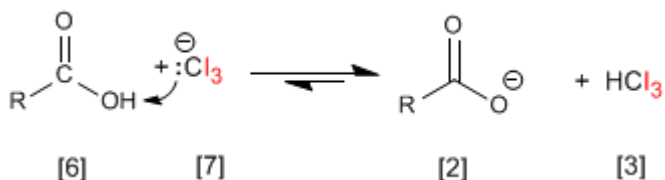
Las cetonas metílicas **[1]** reaccionan con halógenos en medios básicos generando carboxilatos **[2]** y haloformo **[3]**.



El mecanismo consiste en halogenar completamente el metilo, sustituyendo en una etapa posterior el grupo  $-\text{CX}_3$  formado por  $-\text{OH}$ .



El grupo  $\text{Cl}_3^-$  es muy básico y desprotona el ácido carboxílico formándose yodoformo y el carboxilato.

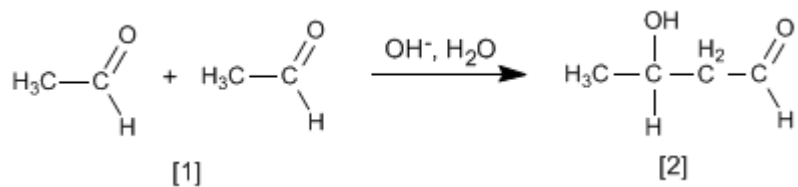


Esta reacción (con yodo) puede emplearse como ensayo analítico para identificar cetonas metílicas aprovechando que el yodoformo precipita de color amarillo.

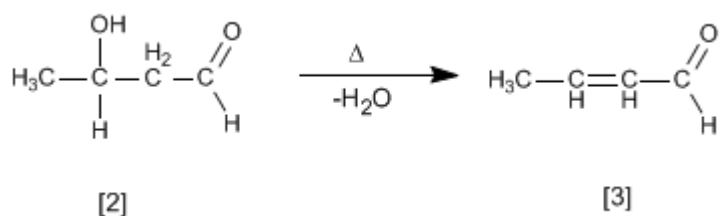


## Condensación Aldólica

Aldehídos y cetonas [1] condensan en medios básicos formando aldoles [2]. Esta reacción se denomina condensación aldólica.

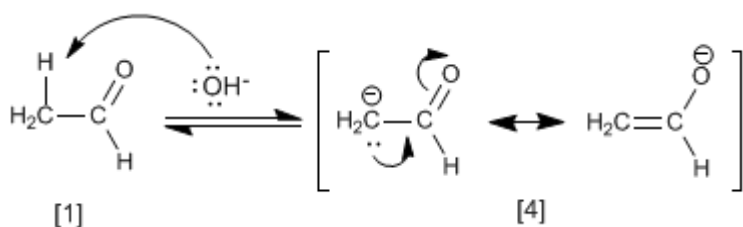


El aldol [2] formado deshidrata en el medio básico por calentamiento para formar un  $\alpha,\beta$ -insaturado [3].



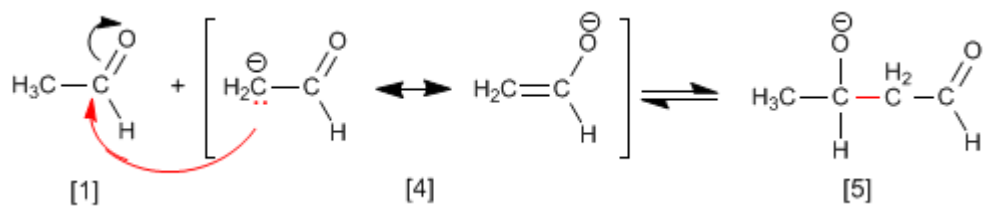
El mecanismo de la condensación aldólica transcurre con formación de un enolato, que ataca al carbonilo de otra molécula. En esta condensación se forma un enlace carbono-carbono entre el carbonilo de una molécula y el carbono  $\alpha$  de la otra.

### Etapa 1. Formación del enolato

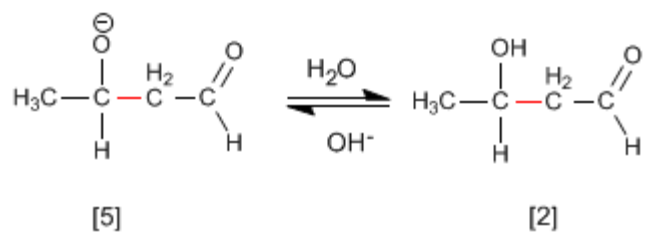


La base desprotona el carbono alfa del etanal [1] generando el enolato [4] estabilizado por resonancia.

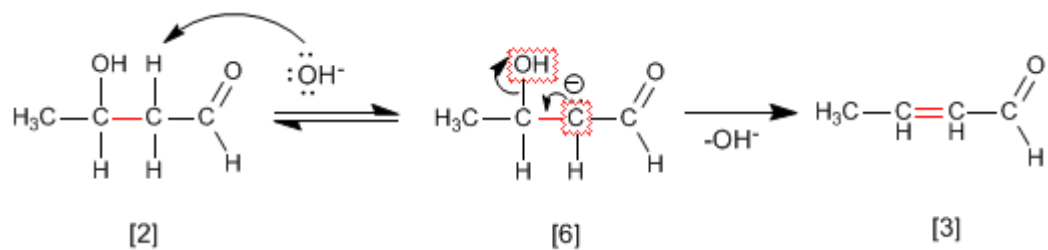
### Etapa 2. Ataque nucleófilo del enolato sobre el carbonilo



**Etapas 3.** Protonación

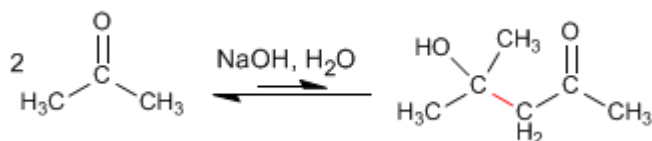


**Etapas 4.** Deshidratación del aldol

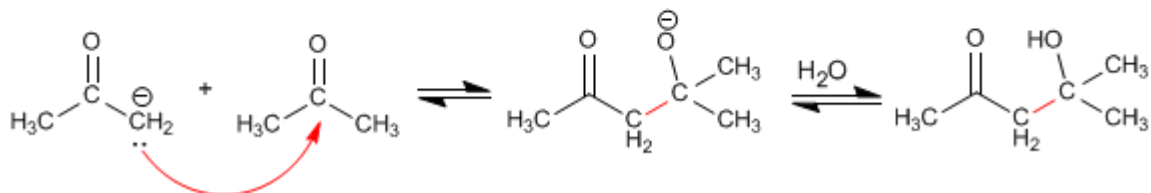
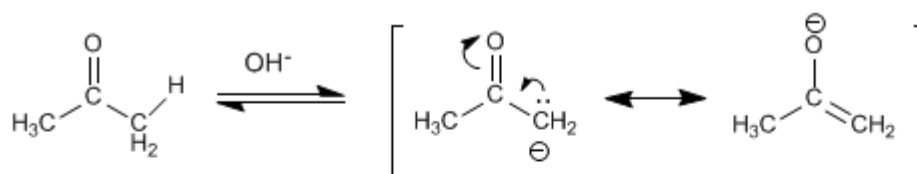


## Condensación aldólica con cetonas

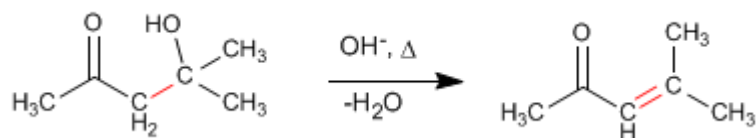
Las cetonas son menos reactivas que los aldehídos y dan un rendimiento muy bajo en la condensación aldólica. Así, dos moléculas de propanona condensan para formar el aldol correspondiente con un rendimiento del 2%. Se pueden conseguir porcentajes elevados del producto separándolo del medio de reacción según se va formando, o bien, calentando para deshidratarlo. De ambas formas los equilibrios de la aldólica se desplazan hacia el producto final.



**Mecanismo de la reacción:**



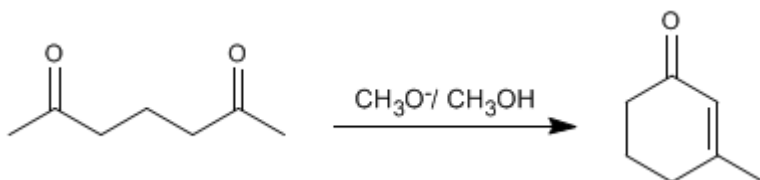
La deshidratación final permite el desplazamiento de los equilibrios. También se puede realizar una extracción del aldol del medio de reacción para favorecer la reacción.



## Condensación aldólica intramolecular

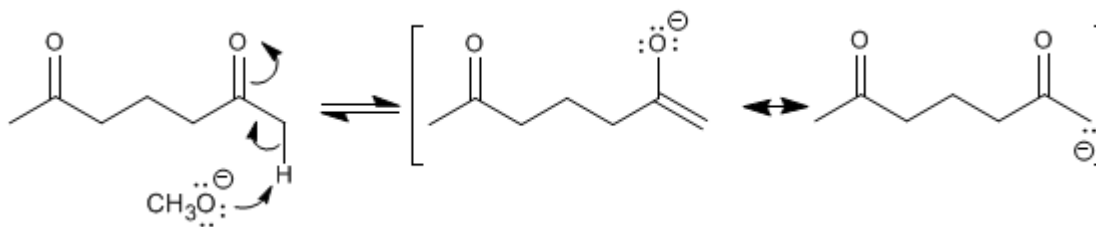
Los compuestos dicarbonílicos condensan mediante la aldólica intramolecular en medios básicos. En esta reacción se obtienen ciclos de cinco o seis miembros.

Así, la 2,6-heptanodiona condensa con metóxido en metanol para formar el 3-metilciclohex-2-enona.

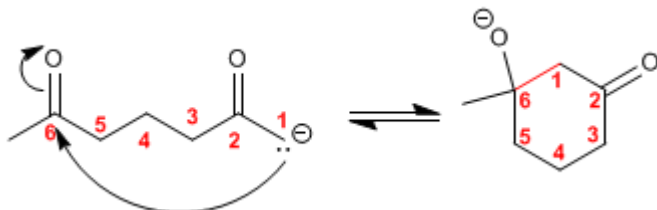


El mecanismo de la reacción transcurre a través de las siguientes etapas:

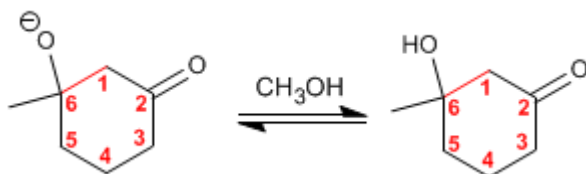
**Etapas 1.** Formación del enolato.



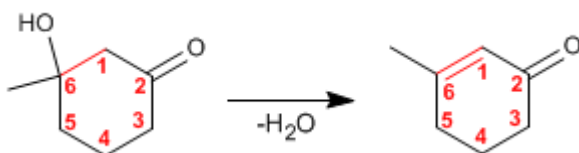
**Etapas 2.** Adición nucleófila intramolecular



**Etapas 3.** Protonación de la base del aldol



**Etapas 4.** Deshidratación del aldol

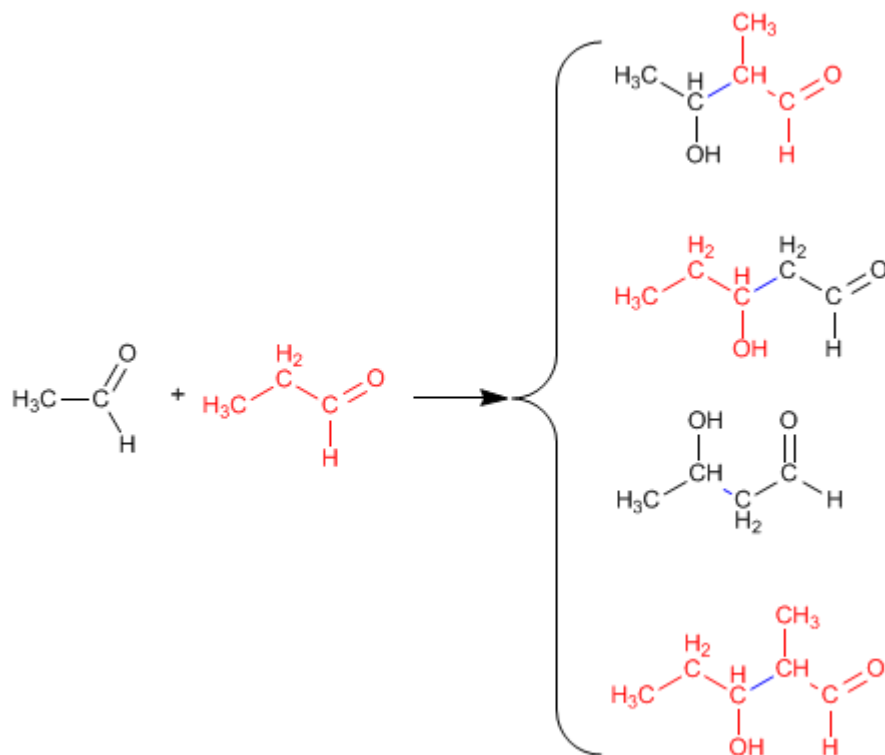


## Condensación aldólica cruzada o mixta

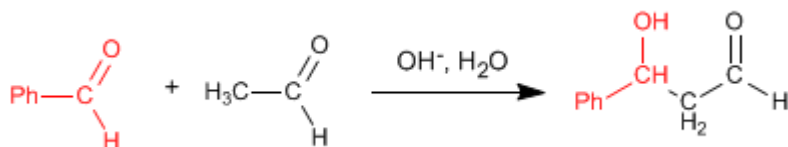
La reacción entre dos carbonilos diferentes se llama aldólica cruzada o mixta. Esta reacción sólo tiene utilidad sintética en dos casos:

1. Sólo uno de los carbonilos puede formar enolatos.
2. Uno de los carbonilos es mucho más reactivo que el otro.

En el resto de situaciones la aldólica mixta genera mezclas de cuatro productos. Veamos como ejemplo la condensación del etanal y propanal.

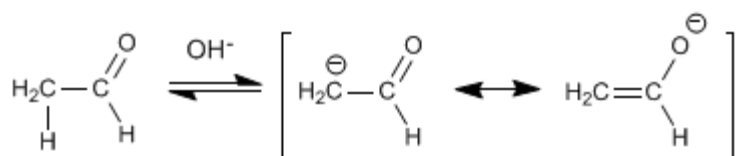


La condensación aldólica mixta del etanal con el benzaldehído genera un producto, cuando se trabaja en exceso de benzaldehído, debido a que el benzaldehído carece de hidrógenos en el carbono alfa y no puede formar enolatos.



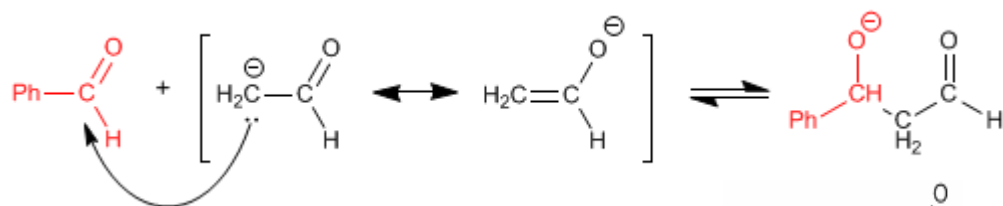
El mecanismo de esta reacción tiene lugar en las siguientes etapas:

### Etapla 1. Enolización del etanal

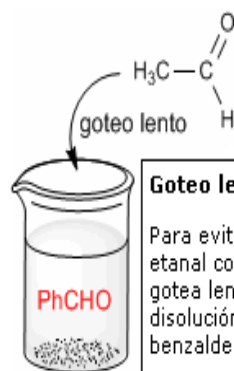
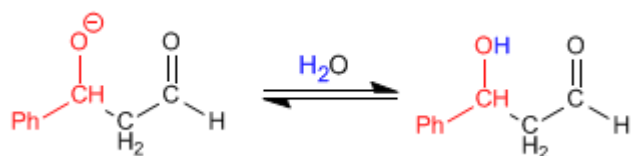


La formación de enolatos sólo puede tener lugar con el etanal, puesto que el benzaldehído carece de hidrógenos ácidos en el carbono alfa.

### Etapla 2. Ataque nucleófilo del enolato al benzaldehído.



En esta etapa puede ocurrir el ataque del enolato de etanal sobre si mismo. Para evitarlo debe trabajarse en exceso de benzaldehído. Un procedimiento experimental muy usado para evitar la condensación del etanal consigo mismo es gotear lentamente el etanal sobre una disolución básica de benzaldehído

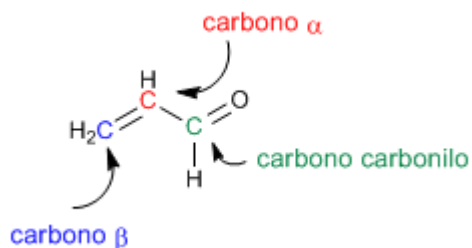


#### Goteo lento

Para evitar la condensación del etanal consigo mismo, se gotea lentamente sobre una disolución básica de benzaldehído.

## Síntesis de carbonilos alfa,beta-insaturados

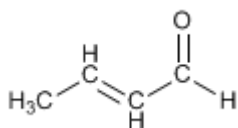
Los carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados son compuestos orgánicos que tienen un doble enlace entre las posiciones  $\alpha,\beta$  de un aldehído o cetona.



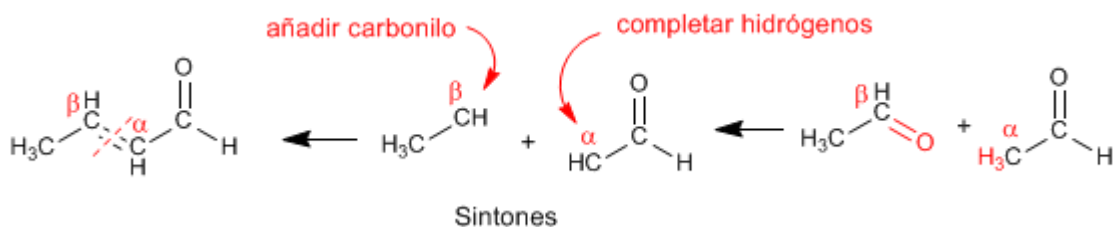
El propenal o acroleína es un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado. Sus dos dobles enlaces conjugados le confieren una reactividad especial.

Existen 4 métodos importantes para la preparación de  $\alpha,\beta$ -insaturados: condensación aldólica, halogenación del carbono  $\alpha$  seguida de eliminación, oxidación de alcoholes alílicos y Wittig.

**Método 1.** Preparar mediante la condensación aldólica el siguiente compuesto.

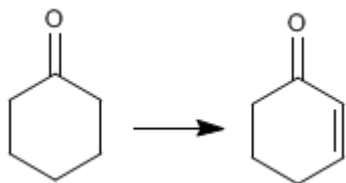


Empleamos la retrosíntesis para preparar el compuesto. Al ser de la familia de los  $\alpha,\beta$ -insaturados se puede obtener mediante la condensación aldólica.

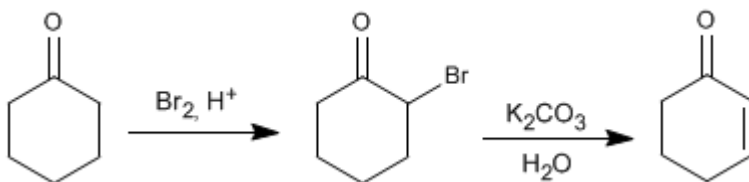


Para obtener los reactivos que forman el  $\alpha,\beta$ -insaturado se rompe por el doble enlace, obteniéndose los sintones (equivalentes sintéticos). Los reactivos se obtienen añadiendo al carbono  $\beta$  un carbonilo y completando los hidrógenos que faltan en el carbono  $\alpha$ .

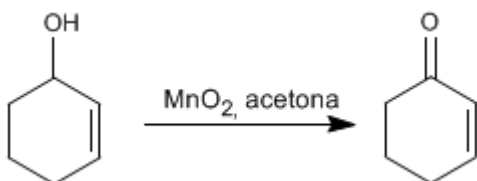
**Ejemplo 2.** Indicar como se puede realizar la siguiente transformación.



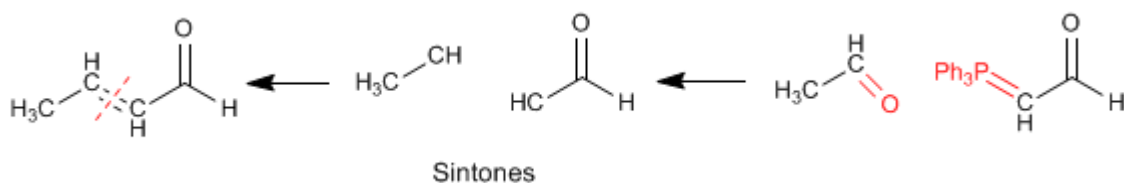
En una primera etapa se halogena la posición  $\alpha$  del carbonilo. En la segunda etapa se realiza una eliminación que nos deja el producto final.



**Método 3.** La oxidación de alcoholes alílicos con dióxido de manganeso en acetona produce  $\alpha,\beta$ -insaturados



**Método 4.** Reacción de Wittig

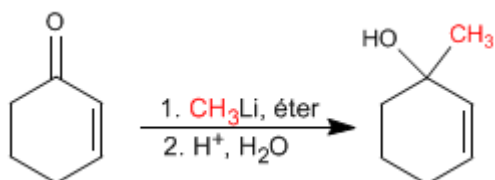




## Reactividad de carbonilos alfa,beta-insaturados

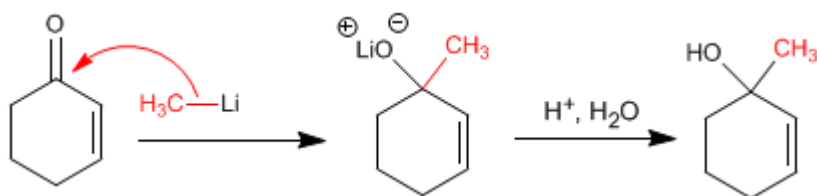
Los  $\alpha,\beta$ -insaturados son compuestos que poseen dos posiciones electrófilas: el carbono carbonilo y el carbono  $\beta$ .

**Adiciones 1,2.** Los organometálicos de litio atacan al carbono carbonilo dando lugar a adiciones 1,2.



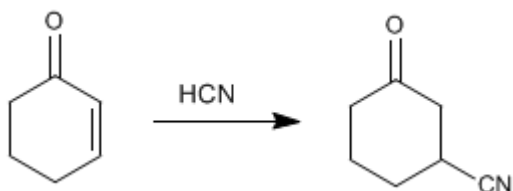
Los organometálicos de litio y magnesio atacan al carbono carbonilo de los  $\alpha,\beta$ -insaturados

Mecanismo de la adición 1,2

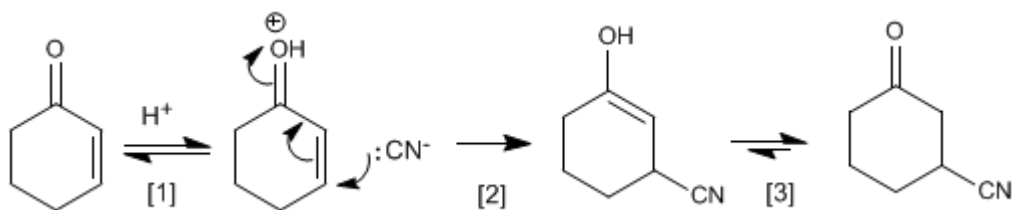


**Adiciones 1,4.** Los cupratos, cianuro y otros nucleófilos atacan al carbono  $\beta$  de los  $\alpha,\beta$ -insaturados, dando adiciones 1,4.

El ácido cianhídrico da adiciones 1,4 con los  $\alpha,\beta$ -insaturados. El ciano se une al carbono  $\beta$ .

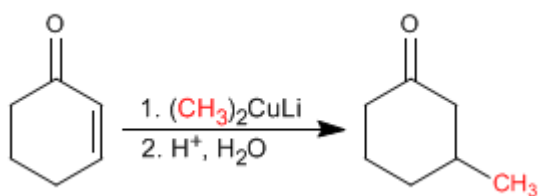


Mecanismo de adición del ácido cianhídrico a la Ciclohex-2-enona

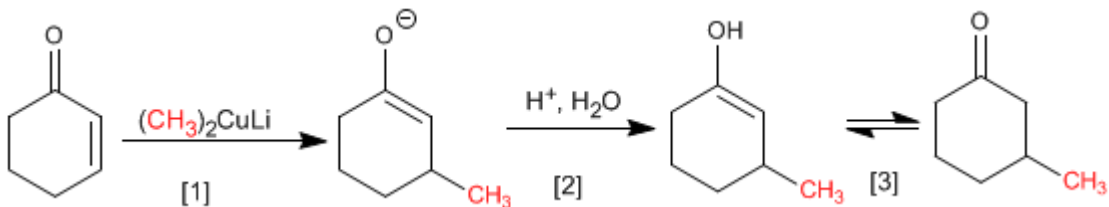


- [1] Protonación del carbonilo
- [2] Ataque nucleófilo del cianuro al carbono  $\beta$ .
- [3] Tautomería ceto-enol.

Los cupratos son organometálicos de cobre que se adicionan al carbono  $\beta$  de los  $\alpha,\beta$ -insaturados.



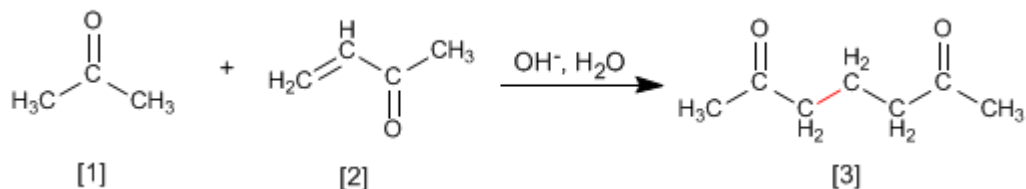
El mecanismo de la reacción comienza con el ataque nucleófilo del cuprato sobre el carbono  $\beta$ , formando un enolato, que se protona en la segunda etapa para dar un enol. El enol tautomeriza a cetona generando el producto final.



- [1] Adición nucleófila del cuprato.
- [2] Protonación del enolato
- [3] Tautomería ceto-enol

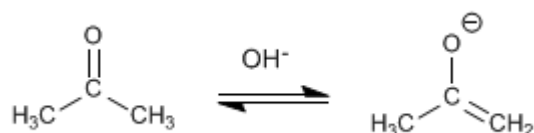
## Adición de Michael y anelación de Robinson

Los enolatos de aldehídos o cetonas se adicionan a los  $\alpha,\beta$ -insaturados para formar 1,5-dicarbonilos. Esta reacción se denomina adición de Michael.

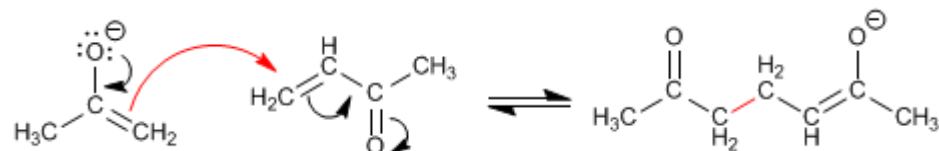


La propanona [1] reacciona con el  $\alpha,\beta$ -insaturado [2] para formar el 1,5-dicarbonilo [3]  
Mecanismo de la Adición de Michael:

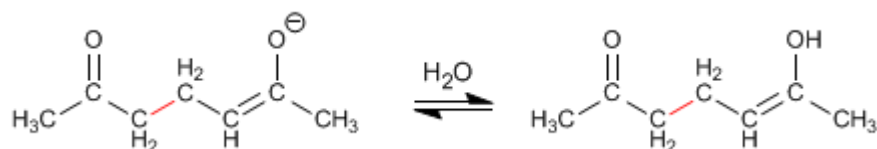
**Etapla 1.** Formación del enolato.



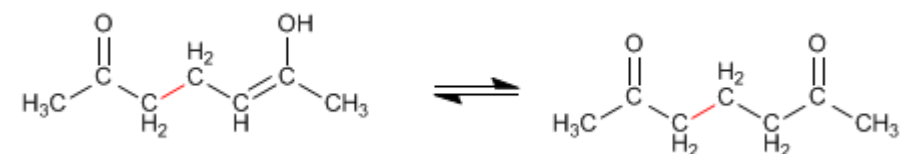
**Etapla 2.** Ataque nucleófilo del enolato al carbono  $\beta$  del  $\alpha,\beta$ -insaturado.



**Etapla 3.** Equilibrio ácido-base



**Etapla 4.** Tautomería ceto-enol

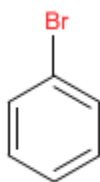


El producto de Michael puede condensar mediante una aldólica intramolecular, formando un  $\alpha,\beta$ -insaturado. El conjunto de la adición de Michael y la aldólica final se conoce como reacción de Robinson

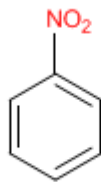
# TEORÍA DEL BENCENO

## Nomenclatura del Benceno

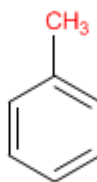
Los bencenos monosustituídos se nombran terminando el nombre del sustituyente en benceno.



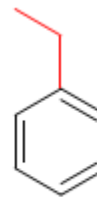
Bromobenceno



Nitrobenceno

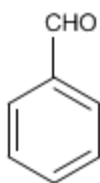


Metilbenceno

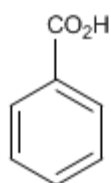


Etilbenceno

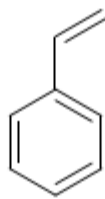
Algunos derivados monosustituídos del benceno tienen nombres comunes ampliamente aceptados.



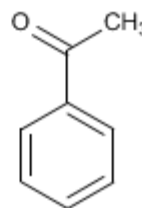
Benzaldehído



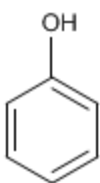
Ácido benzoico



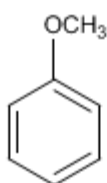
Estireno



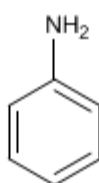
Acetofenona



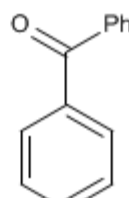
Fenol



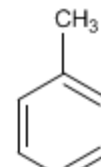
Anisol



Anilina

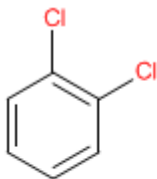


Benzofenona

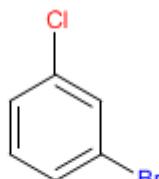


Tolueno

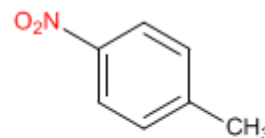
En bencenos disustituídos se emplean los prefijos *orto* (benceno 1,2-disustituído), *meta* (benceno 1,3-disustituído) y *para* (benceno 1,4-disustituído) para indicar la posición de los sustituyentes en el anillo.



o-Diclorobenceno  
(1,2-Diclorobenceno)



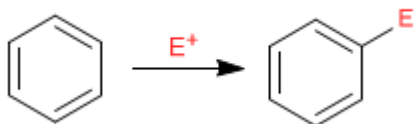
m-Bromoclorobenceno  
(1-Bromo-3-clorobenceno)



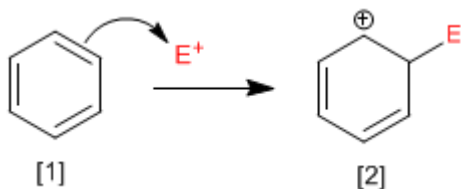
p-Nitrotolueno  
(4-Nitrotolueno)

## Sustitución Electrífila Aromática

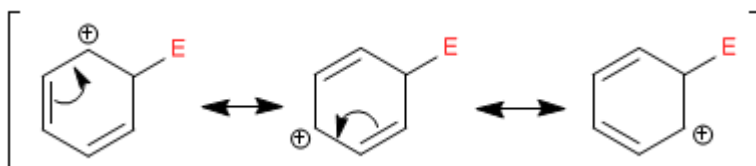
El benceno actúa como nucleófilo, atacando a un número importante y variado de electrófilos.



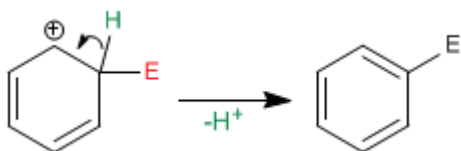
**Etapla 1.** En la primera etapa de la reacción el electrófilo acepta un par de electrones porcedentes de la nube  $\pi$  del benceno, formándose un carbocatión estabilizado por resonancia.



El catión ciclohexadienilo [2] deslocaliza la carga positiva según las siguientes estructuras:

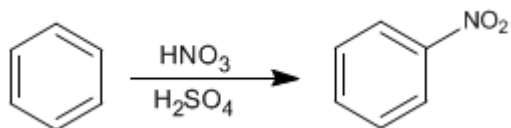


**Etapla 2.** En la segunda etapa el benceno recupera su aromaticidad por perdida de un protón. Es una etapa rápida conocida como rearomatización del anillo.

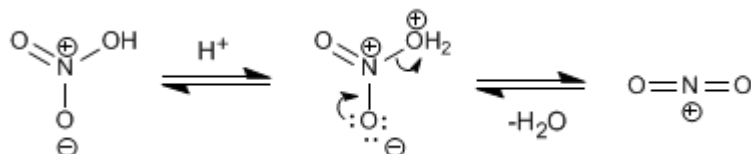


## Nitración del Benceno

El benceno reacciona con la mezcla nítrico-sulfúrica adicionando grupos nitro.

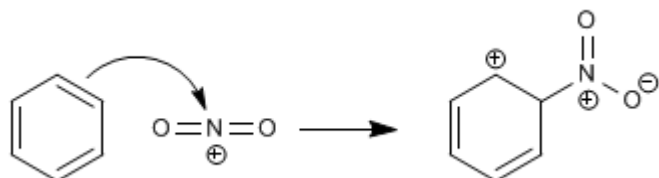


El electrófilo de esta reacción es el catión nitronio,  $\text{NO}_2^+$ . Las concentraciones de este catión en el ácido nítrico son muy bajas para nitrar el benceno, por ello es necesario añadir ácido sulfúrico.

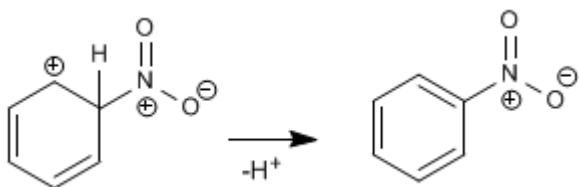


**Mecanismo para la nitración del benceno:**

**Etapla 1.** Ataque del benceno al catión nitronio

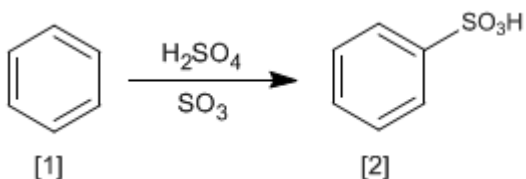


**Etapla 2.** Recuperación de la aromaticidad por pérdida de un protón



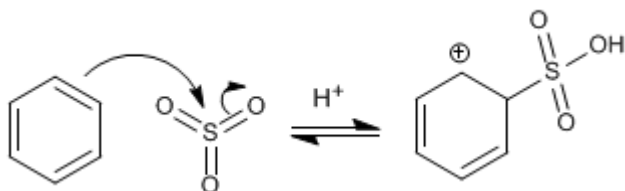
## Sulfonación del Benceno

La reacción del benceno [1] con una disolución de trióxido de azufre en ácido sulfúrico produce ácidos bencenosulfónicos [2].

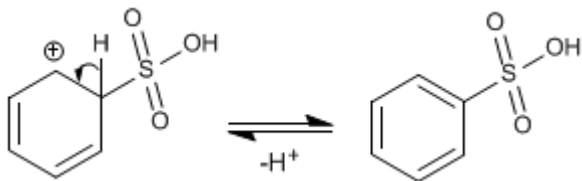


El mecanismo de la sulfonación tiene lugar con las siguientes etapas:

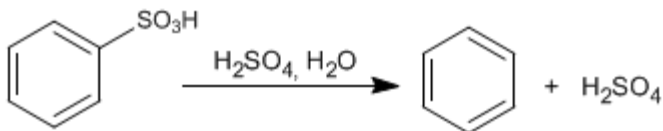
**Etapas 1.** Ataque del benceno al trióxido de azufre



**Etapas 2.** Recuperación de la aromaticidad por pérdida de un protón.

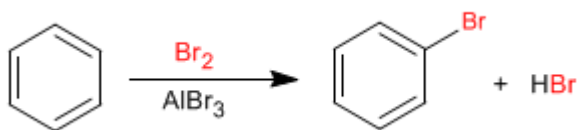


El mecanismo de la sulfonación es reversible, lo cual permite eliminar el grupo  $-\text{SO}_3\text{H}$  por tratamiento con sulfúrico acuoso. Esta propiedad es utilizada para proteger posiciones del benceno, ocupándolas con el grupo  $-\text{SO}_3\text{H}$ .



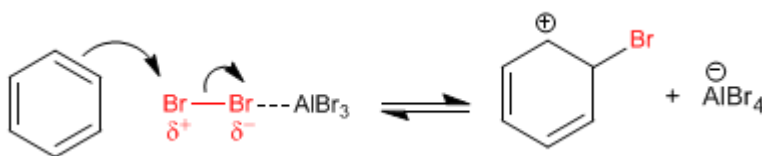
## Halogenación del Benceno

El benceno reacciona con halógenos en presencia de ácidos de Lewis para formar derivados halogenados.

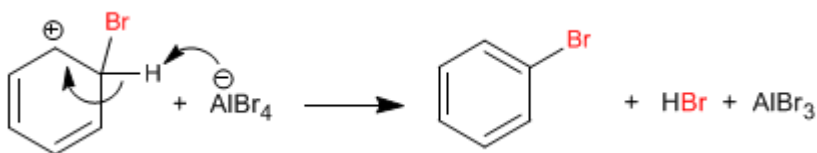


El mecanismo de la halogenación tiene lugar con las siguientes etapas:

**Etapas 1.** La molécula de bromo se polariza al interactuar con el ácido de Lewis. El benceno ataca al bromo polarizado positivamente para formar el catión ciclohexadienilo.



**Etapas 2.** Recuperación de la aromaticidad por pérdida de un protón.



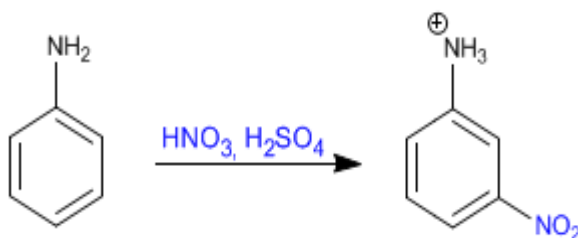
La cloración se puede llevar a cabo de forma similar a la bromación. La reacción con flúor y yodo se realiza muy poco frecuentemente. En el caso del flúor la reacción es difícil de controlar por su elevada reactividad. Por el contrario, el yodo reacciona lentamente y tiene un equilibrio desfavorable.



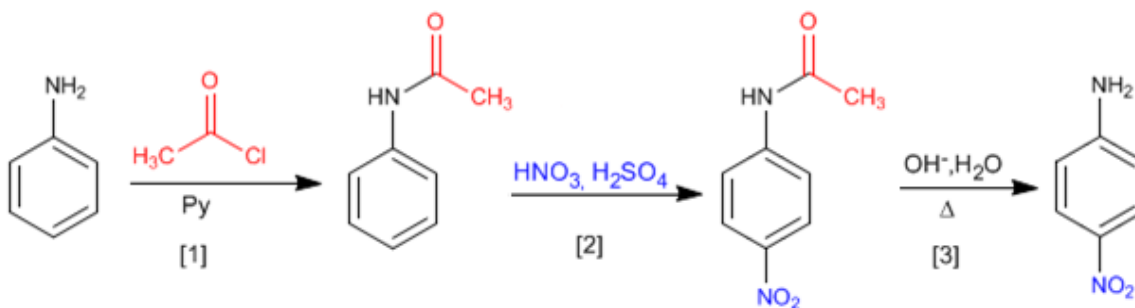
## Benceno - Protección y desprotección del grupo amino

El grupo amino es un activante fuerte, que orienta a orto/para. Sin embargo, en medios ácidos se protona transformándose en un desactivante fuerte (sal de amonio) que orienta a posición meta. Se puede evitar la protonación del amino protegiéndolo con cloruro de etanoilo en piridina.

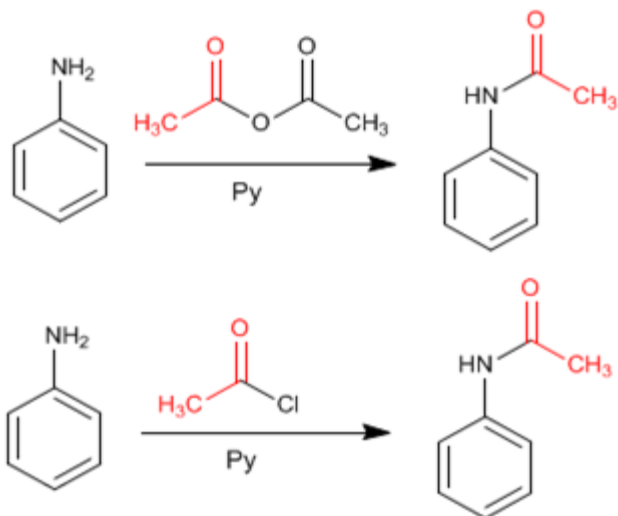
Nitración de la anilina sin protección del amino



Nitración de la anilina con protección del grupo amino, empleando cloruro de etanoilo

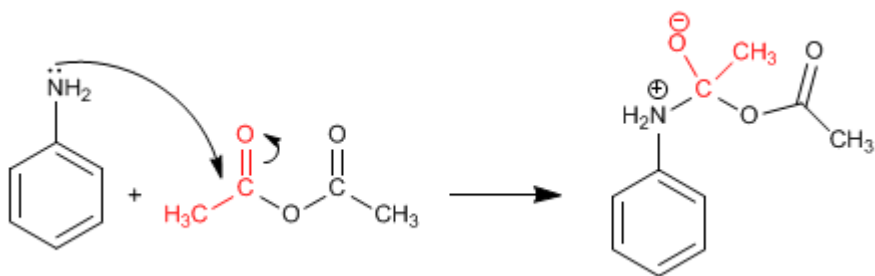


La protección del amino puede realizarse con anhídrido etanoico en piridina, o con cloruro de etanoilo en piridina

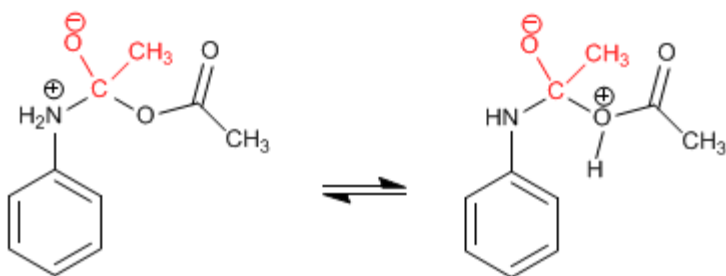


El producto final es una amida, mucho menos básica que la amina de partida y con menos tendencia a protonarse. El mecanismo de la reacción es el siguiente:

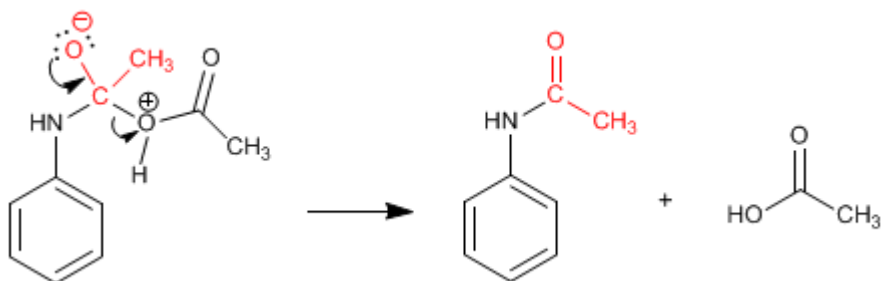
### Etapla 1. Adición



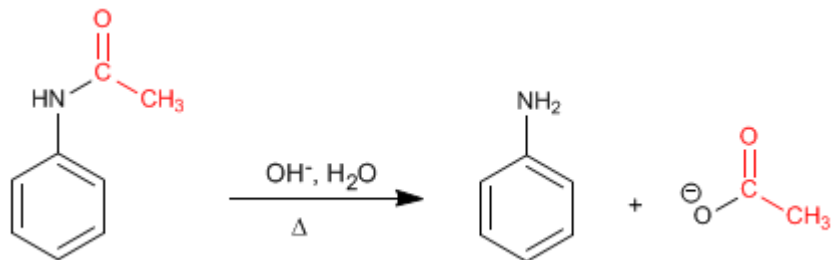
### Etapla 2. Equilibrio ácido-base



### Etapla 3. Eliminación

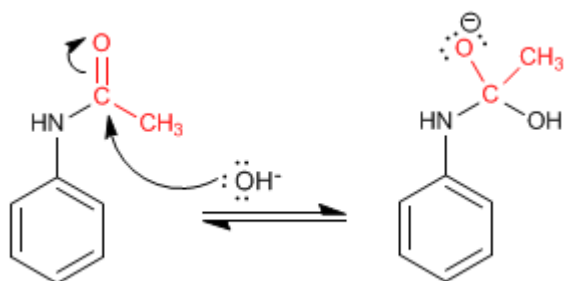


La amida formada se desprotege por hidrólisis ácida o básica, dejando libre la anilina.

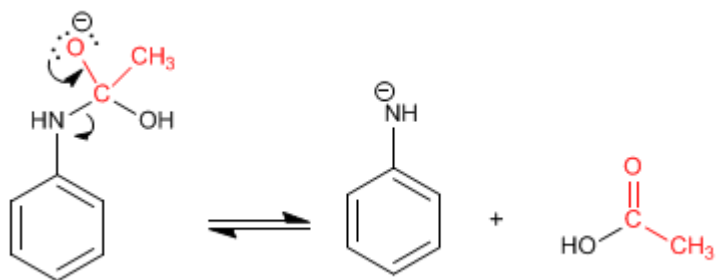


Mecanismo de desprotección en medio básico.

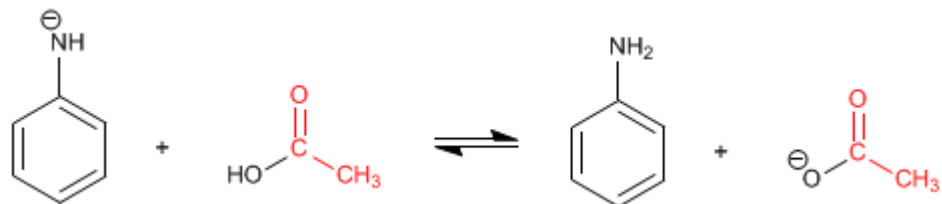
**Etapla 1.** Adición del grupo hidroxilo a la amida



**Etapla 2.** Eliminación

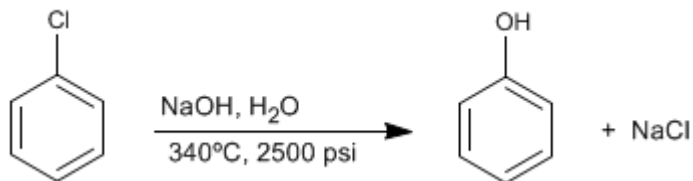


**Etapla 3.** Equilibrio ácido-base



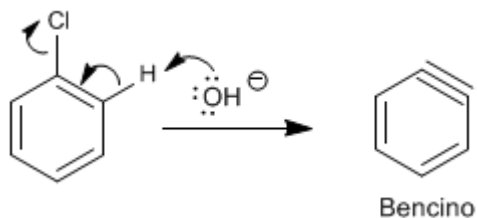
## Sustitución nucleófila aromática: Bencino

Los bencenos halogenados reaccionan con sosa diluida en condiciones de alta presión y temperatura, para formar fenoles. Esta reacción no requiere grupos desactivantes en posición orto/para y sigue un mecanismo diferente al de la sustitución nucleófila aromática por adición-eliminación.

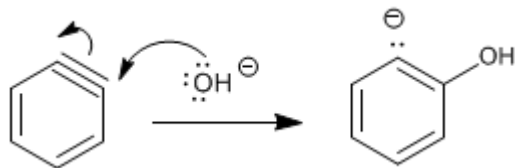


Esta reacción fue descubierta en 1928 por los químicos de la compañía Dow Chemical. El mecanismo consiste en la eliminación de HCl con formación de un intermedio inestable llamado bencino, el cual es atacado por los iones hidróxido del medio, para formar fenol.

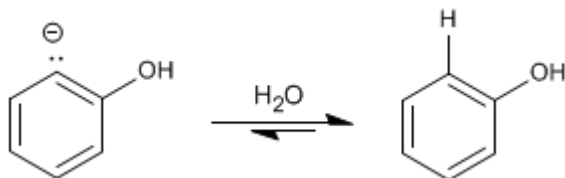
### Etapas 1. Eliminación de HCl



### Etapas 2. Adición del ion hidróxido al bencino



### Etapas 3. Protonación



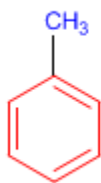
El mecanismo de esta reacción recibe el nombre de sustitución nucleófila aromática por eliminación-adición.

Cuando en el benceno existen sustituyentes produce mezclas, debido al ataque del nucleófilo sobre los dos carbonos del triple enlace.

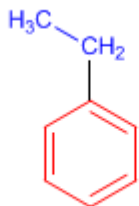
## PROBLEMAS NOMENCLATURA - BENCENO

### Nomenclatura de Benceno - Reglas IUPAC

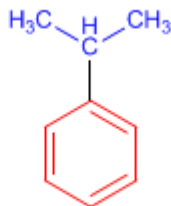
**Regla 1.** En bencenos monosustituídos, se nombra primero el radical y se termina en la palabra benceno.



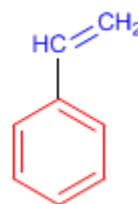
Metilbenceno



Etilbenceno

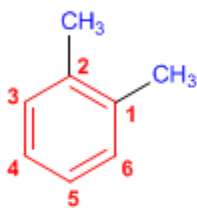


Isopropilbenceno



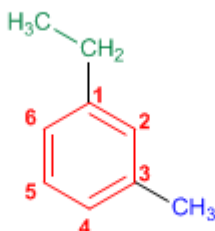
Vinilbenceno

**Regla 2.** En bencenos disustituídos se indica la posición de los radicales mediante los prefijos *orto-* (*o-*), *meta* (*m-*) y *para* (*p-*). También pueden emplearse los localizadores 1,2-, 1,3- y 1,4-.



*o*-Dimetilbenceno

(1,2-Dimetilbenceno)



*m*-Etilmetilbenceno

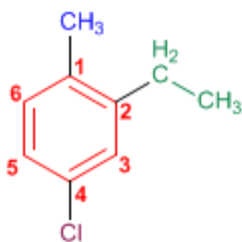
(1-Etil-3-metilbenceno)



*p*-Isopropilmetilbenceno

(1-Isopropil-4-metilbenceno)

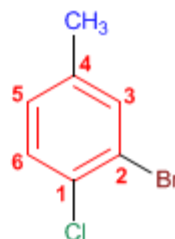
**Regla 3.** En bencenos con más de dos sustituyentes, se numera el anillo de modo que los sustituyentes tomen los menores localizadores. Si varias numeraciones dan los mismos localizadores se da preferencia al orden alfabético.



4-Cloro-2-etil-1-metilbenceno

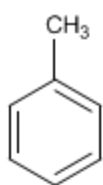


1,4-Dietil-2-metilbenceno

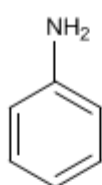


2-Bromo-1-cloro-4-metilbenceno

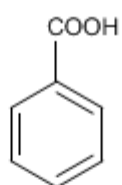
**Regla 4.** Existen numerosos derivados del benceno con nombres comunes que conviene saber:



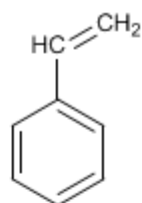
Tolueno



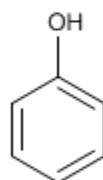
Anilina



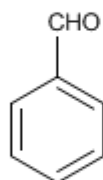
Ac. Benzoico



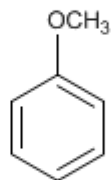
Estireno



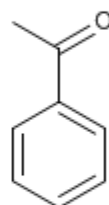
Fenol



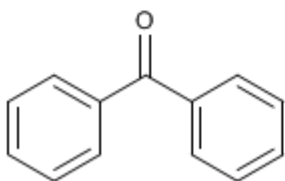
Benzaldehído



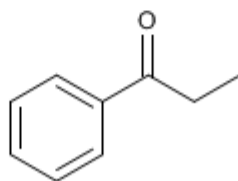
Anisol



Acetofenona



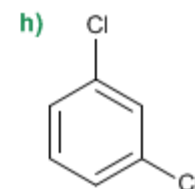
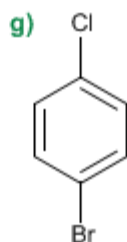
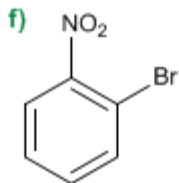
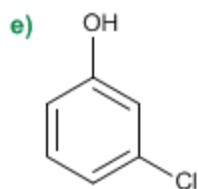
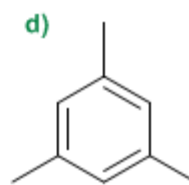
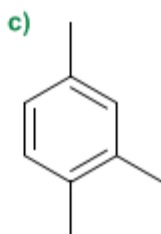
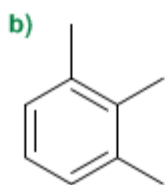
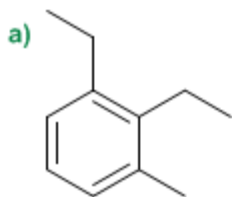
Benzofenona



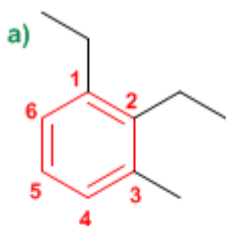
Propiofenona

## Nomenclatura de Benceno - Problema 0.1

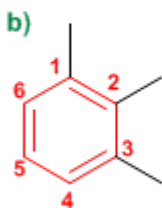
Nombra los siguientes derivados del benceno:



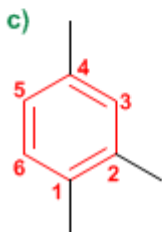
Solución



1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: los sustituyentes deben tomar los menores localizadores, y además, se asignan los localizadores menores a los grupos que van antes en el orden alfabético (etilo antes que metilo)
3. Sustituyentes: etilos en 1,2 y metilo en 3.
4. Nombre: 1,2-Dietil-3-metilbenceno



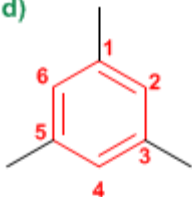
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: los sustituyentes deben tomar los menores localizadores.
3. Sustituyentes: metilos en posición 1,2,3.
4. Nombre: 1,2,3-Trimetilbenceno



1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: los sustituyentes deben tomar los menores localizadores.
3. Sustituyentes: metilos en posición 1,2,4.
4. Nombre: 1,2,4-Trimetilbenceno

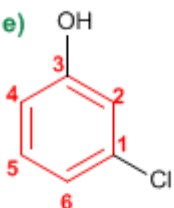
El anillo se numera para que los sustituyentes tomen los localizadores más bajos. En caso de empate se tiene en cuenta el orden alfabético

d)



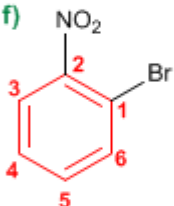
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: se parte de un metilo y se numera en cualquier dirección.
3. Sustituyentes: metilos en 1,3,5.
4. Nombre: 1,3,5-Trimetilbenceno

e)



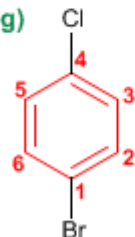
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: la numeración comienza en el cloro (va antes alfabéticamente) y prosigue por el camino más corto hacia el hidroxilo.
3. Sustituyentes: cloro en posición 1 e hidroxilo en posición 3 (posición meta)
4. Nombre: 1-Cloro-3-hidroxibenceno (*m*-Clorohidroxibenceno)

f)



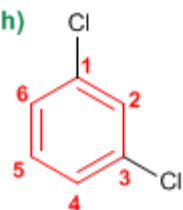
1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: la numeración comienza en el bromo (preferencia alfabética)
3. Sustituyentes: bromo en posición 1 y nitro en posición 3 (posición orto)
4. Nombre: 1-Bromo-3-nitrobenzono (*o*-Bromonitrobenzono)

g)



1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: comienza en el bromo (preferencia alfabética sobre el cloro)
3. Sustituyentes: bromo en 1 y cloro en 4 (posición para)
4. Nombre: 1-Bromo-4-clorobenceno (*p*-Bromoclorobenceno)

h)



1. Cadena principal: benceno
2. Numeración: localizadores más bajos posibles a los cloros.
3. Sustituyentes: cloros en posición 1,3.
4. Nombre: 1,3-Diclorobenceno (*m*-Diclorobenceno)

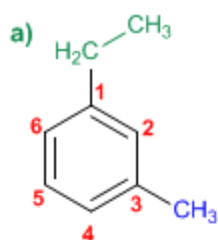


## Nomenclatura de Benceno - Problema 0.2

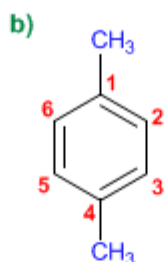
Formular los siguientes derivados del benceno:

- |   |   |
|---|---|
| a) 1-Etil-3-metilbenceno                | k) 4,5-Difenil-1-octeno                       |
| b) <i>p</i> -Dimetilbenceno             | l) 2-Fenil-4-metilhexeno                      |
| c) 1-Butil-3-etilbenceno                | m) 1-(metiletil)-4-(2-metilpropil)benceno     |
| d) <i>o</i> -Cloronitrobenceno          | n) 6-Fenil-3-metilhexa-1,4-dieno              |
| e) <i>m</i> -Bromoclorobenceno          | o) <i>cis</i> -1-Fenil-1-buteno               |
| f) <i>p</i> -Diisopropilbenceno         | p) <i>trans</i> -2-Fenil-2-buteno             |
| g) 1- <i>tert</i> -Butil-4-metilbenceno | q) 7-Etil-4,5-difenildec-5-en-1-ino           |
| h) <i>o</i> -Alilvinilbenceno           | r) <i>m</i> -Diciclohexilbenceno              |
| i) <i>m</i> -Etilpropilbenceno          | s) <i>p</i> -Ciclobutilciclobutilbenceno      |
| j) 2-Etil-1,4-dimetilbenceno            | t) 3-(1,1-Difeniletil)-3-metilhex-1-en-5-ino. |

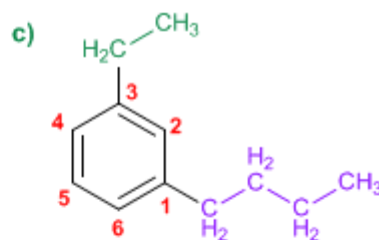
### Solución



1-Etil-3-metilbenceno



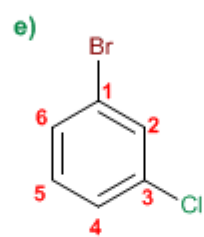
*p*-Dimetilbenceno



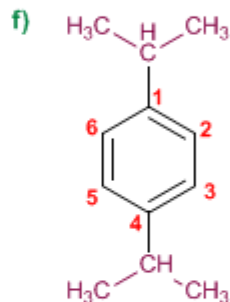
1-Butil-3-etilbenceno



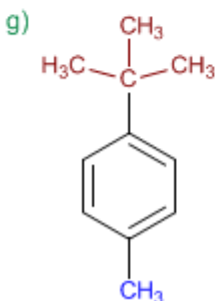
*o*-Cloronitrobenceno



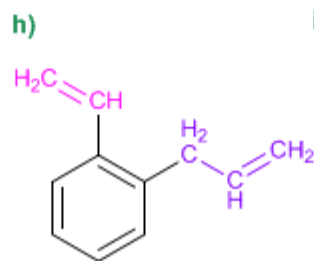
*m*-Bromoclorobenceno



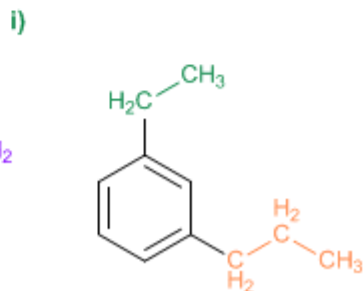
*p*-Diisopropilbenceno



1-*tert*-Butil-4-metilbenceno

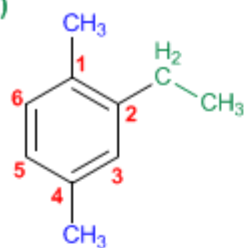


*o*-Alilvinilbenceno



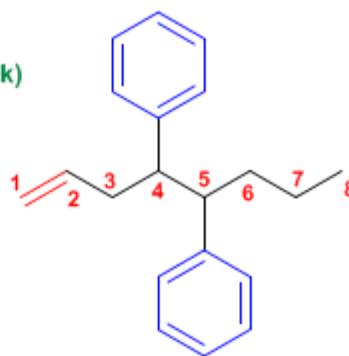
*m*-Etilpropilbenceno

j)



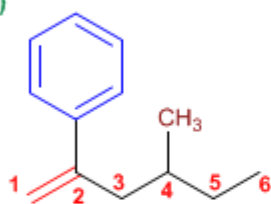
2-Etil-1,4-dimetilbenceno

k)



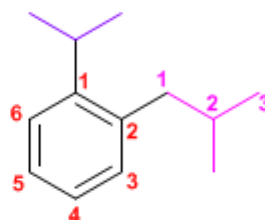
4,5-Difenil oct-1-eno

l)



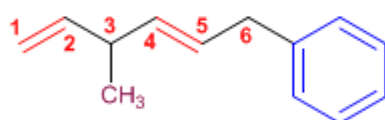
2-Fenil-4-metilhex-1-eno

m)



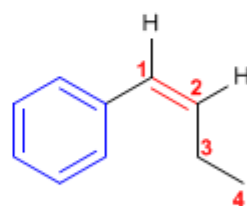
1-(metiletil)-2-(2-metilpropil)benceno

n)



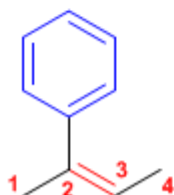
6-Fenil-3-metilhexa-1,4-dieno

o)



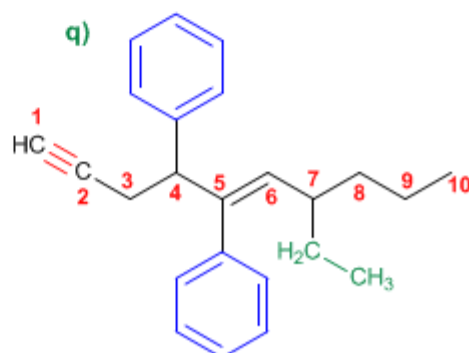
cis-1-Fenil-1-butenó

p)



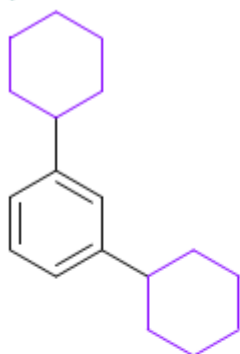
trans-2-Fenil-2-butenó

q)



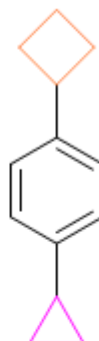
7-Etil-4,5-difenildec-5-en-1-ino

r)



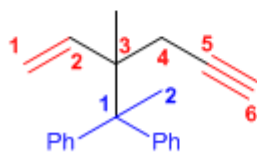
*m*-Diciclohexilbenceno

s)



*p*-Ciclobutilciclopropilbenceno

t)



3-(1,1-Difeniletil)-3-metilhex-1-en-5-ino.

## *Agradecimientos:*

❖ <http://www.quimicaorganica.org>

❖ <http://www.taringa.net/perfil/jose07070012>